

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Ecole Polytechnique

Spécialité : Chimie Organique

par

Marie-Gabrielle BRAUN

Applications de la Chimie Radicalaire des Xanthates

Synthèse d'Alpha-Céto Carbinols Vinyliques

Synthèse Stéréosélective de Sulfones Vinyliques et d'Oléfines

Induction de la Chiralité sur des Systèmes Cycliques

Approche à la Synthèse des Sesquiterpènes de type Eudesmane

Approche à la Synthèse du (+)-Maritamol

Soutenue le 27 septembre 2011 devant le jury composé de :

Andreas GANSÄUER,
Franco MANFRE,
Géraldine MASSON,
Christophe MEYER,
Samir ZARD,

Président
Examineur
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse

A mon grand-père René

Remerciements

Je tiens à remercier très chaleureusement tous les membres du jury pour avoir pris le temps d'évaluer ce travail de thèse. Je voudrais tout d'abord remercier Mademoiselle Géraldine Masson, chargée de recherche à Institut de Chimie des Substances Naturelles et Monsieur Christophe Meyer, chargé de recherche à l'Ecole de Physique et de Chimie Industrielles, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail et pour avoir relu si scrupuleusement mon manuscrit. Il m'est également très agréable de pouvoir remercier Monsieur Andreas Gansäuer, professeur à l'Institut de Chimie et de Biochimie de Bohn pour avoir pris le temps de se déplacer depuis l'Allemagne pour présider le comité. Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude à Monsieur Franco Manfré, directeur développement des procédés chez l'Oréal, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Puis, j'adresse mes plus profonds et sincères remerciements au professeur Samir Zard. Je ne te remercierais jamais assez de m'avoir accepté au sein de ton équipe et je ne saurais exprimer l'immense respect et la véritable admiration que j'ai envers toi. Travailler à tes côtés fut pour moi une énorme chance, tant d'un point de vue professionnel que personnel. Merci pour ta disponibilité sans faille, tes précieux conseils et ta gentillesse. Merci pour ton amour communicatif de la chimie ainsi que pour la confiance que tu m'as témoignée. Je retiendrai également ton enthousiasme constant qui m'a permis de rester motivé en toutes circonstances. Simplement, que dire d'autre, un GRAND merci Sam, du fond du cœur.

Je voudrais également remercier le docteur Joëlle Prunet qui a été ma directrice de thèse pendant ma première année de doctorat. Je souhaiterais notamment la remercier pour m'avoir laissé une grande liberté pour la conduite de mes travaux.

J'aimerais remercier le docteur Béatrice Sire pour ses précieux conseils, sa grande disponibilité, son extrême gentillesse et sa relecture minutieuse de ce manuscrit.

Je tiens à remercier le docteur Fabien Gagosz pour son enthousiasme, sa disponibilité et surtout son humour.

Je souhaiterais également remercier le docteur Yvan Six pour sa gentillesse ainsi que pour sa disponibilité.

Je voudrais remercier Monsieur Alain-Louis Joseph ainsi que le docteur Laurence Grimaud pour nous avoir sauvés la vie à plusieurs reprises en réglant les problèmes liés à la RMN.

Un grand merci enfin à Brigitte pour son aide au cours de ces quatre années et pour tous les desserts que tu as pu emmener au laboratoire.

Par la suite, je voudrais remercier les deux membres du laboratoire qui ont eu la très lourde tâche de relire ma thèse.

Tout d'abord, je voudrais adresser un énorme merci à Laurent. Merci d'avoir lu et même relu minutieusement ma thèse en intégralité et d'avoir écouté et réécouté ma présentation. Merci également pour ton grand soutien et ton extrême gentillesse. Je voudrais aussi te féliciter pour avoir apporté un ton élégance au laboratoire (manipuler en veste, ce n'est pas toujours facile !!!). Je suis sûre que tu feras une thèse brillante, tu as toutes les qualités pour.

Un très grand merci à Julien dit Monsieur Brioche. Tout d'abord, je voudrais te remercier pour la relecture de ma thèse alors que tu préparais les concours du CNRS l'année dernière. Merci aussi pour ta bonne humeur matinale (ce qui n'est pas donné à tout le monde). Tes « hello miss browni » me donnait toujours la pêche et faisait grimper ma motivation en flèche. Puis je voudrais saluer tes qualités culinaires : Whoopies, saumon, joues de porc confites, cannelés...tout était « fat » bon. Je te souhaite bon courage pour ton post-doc à l'ESPCI ainsi que pour tes concours CNRS, je suis certaine que tu vas tout déchirer.

Je souhaite maintenant remercier l'ensemble du laboratoire dont les membres passés et présents qui ont participé, chacun à leur manière, au bon déroulement de cette thèse. Je débiterai cette énumération tous les membres du labo 1.

On y a trouvé le grand Matthieu, j'espère que ton boulot à Shanghai se passe bien. Un grand merci au jeune papa Bill BonjouRR Monsieur Bill ! Merci pour toutes les pauses cafés que nous avons prises avec Guillaume. J'espère que nous pourrons nous revoir en Australie, le meilleur pays du monde ! Bon courage pour l'apprentissage du surf au petit Olliver. Je voudrais également remercier tous les post-docs qui sont passés par le labo 1 : Fernando, Manu, Nina et Vicky. Bon courage pour ta recherche de boulot en Angleterre !

Non loin du labo 1 se trouve l'autre de Béa, le labo 2. Un grand merci au jeune marié Aurélien pour ses fameux cannelés et ses nombreuses blagues, à mon fils belge Fred pour ses magnifiques interprétations de Lady Gaga, à Rama pour tous les délires que nous avons eu dans ta veille R5 et à la fille spirituelle de Béa, Mi pour son superbe sourire et son extrême gentillesse.

Puis, je voudrais remercier un ancien membre incontournable du labo 2, Guillaume. Un grand merci à toi pour avoir été toujours prévenant et présent dans toutes les occasions, pour avoir été mon co-labo pendant quelques mois, pour m'avoir fait connaître le mix-Lady Gaga/Ferré et pour toutes tes expressions pépiteuses. A bientôt aux Etats-Unis !!!

Puis je voudrais remercier tous les membres de mon labo d'accueil, le labo 3 devenu aujourd'hui hui China Town. Merci à la jeune maman, Ewelina, à Christina, Kelvin, Nahid, Bernhardt et Yann, l'ange gardien des distillations pour m'avoir laissé gentiment sa paillasse au labo 3. Je souhaite bon courage à Shiguang et Songzhe pour la suite de leur thèse.

Je voudrais remercier tout particulièrement Diego pour son soutien sans faille et son écoute et Raphaël pour tous les bons moments passés au labo 3.

Je n'oublie évidemment pas de remercier les habitants du labo 4 qui a été mon labo pendant plus d'un an. Un grand merci à Cong pour son aide en master et en début de thèse, particulièrement sur la réaction d'hydrogénation, à Mehdi, mon co-hotte pendant un an pour m'avoir soutenu musicalement contre Rémi, au jeune papa Zhibo pour sa gentillesse, à la star de l'Ecole Polytechnique Pierre pour ses expressions mythiques (« mais pourquoi j'ai fait ça ?... ») ainsi qu'à Raphaël et Sébastien.

Enfin, je voudrais remercier Rémi pour tous ses conseils pratiques qui m'ont beaucoup aidé au début de ma thèse et pour m'avoir laissé envahir ta paillasse de temps en temps.

Je tiens à présent à remercier tous les anciens et actuels membres du labo 5, tout d'abord Andrea, Florin et Igor. Je souhaite bon courage à Colombe pour la suite de ta thèse dans cette atmosphère virile et testostéronée, mais je suis sûre et certaine que tu t'en sortiras très bien. Merci aussi Thomas dit le pioupiou. Je remercie également Yann pour les quatre années qui nous avons passées au laboratoire, ainsi que pour ces tee-shirts, chaussettes et musiques, plus originales les unes que les autres. Je voudrais remercier Guilhem dit le finisseur pour la fraîcheur et la zénitude qu'il apporte au laboratoire.

Enfin je voudrais remercier Benoît dit Baby pour tous les bons moments passés en RMN, pour la vidéo magique des Black Eyed Peas, pour ton rire gras, pour les divers rhums, pour ta farandole de desserts qui va très certainement me manquer aux Etats-Unis et pour des bruits de gorge qui me manqueront moins.

Je souhaite remercier à présent toute ma famille pour leur soutien moral ô combien important ! Je ne pourrais que difficilement exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour mes parents qui m'ont toujours accordé une grande confiance. Un petit clin d'oeil également aux chimistes de la famille, ma mère et mon grand-père Camille, qui m'ont transmis, chacun à leur manière, leur passion avec succès. Merci bien évidemment à mes « petits » frères, Hugo pour les parties endiablées de DJ-Héro et Pascal pour les dîners en semaine qui m'ont permis de me changer les idées.

Je voudrais enfin remercier Renaud pour m'avoir toujours supporté pendant les différentes phases de ma thèse. Son soutien indéfectible et sa confiance m'ont été très précieux et m'ont plus qu'aidé au cours de ces dernières années.

Enfin, je voudrais remercier de tout cœur mes amies hors labo : Armelle, Emilie, Marie, Marie-Hélène et Perrine pour leur soutien et pour leur amitié qui m'est chère. Je voudrais également remercier mes compagnons de Ligue des Champions : Eddy, Fred, mon binôme et sa jeune femme Liz ainsi que Seb mon partenaire de synthèse totale.

SOMMAIRE

Remerciements.....	5
Abréviations.....	21
Introduction générale	27

Partie I

Chapitre I

Introduction à la Chimie Radicalaire par Propagation de Chaînes

Introduction.....	37
I. Généralités sur les radicaux.	38
A. Structure	38
B. Stabilité.....	39
C. Caractère ambident des radicaux.....	40
II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes	42
A. Les différentes étapes des réactions en chaîne	42
B. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne	43
1. Utilisation des hydrures d'étain	43
2. Utilisation des esters thiohydroxamiques ou esters de Barton	47
3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe	50
Conclusion	52

Chapitre II

Introduction à la Chimie Radicalaire des Xanthates

Introduction.....	57
I. La réaction de Barton-McCombie: utilisation des <i>O</i> -alkylxanthates.....	58
II. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate	61
A. Ses origines	61
B. Mécanisme du transfert de xanthate.....	64
III. Les différentes voies d'accès aux xanthates	66

IV. Illustration du potentiel synthétique des xanthates	68
A. Additions radicalaires intermoléculaires	69
B. Cyclisations sur des oléfines	71
C. Cyclisations sur un noyau aromatique	72
D. Réactions de type addition/fragmentation	74
E. Transformations radicalaires du groupement xanthate	75
F. Applications en synthèse totale	76
Conclusion	78

Partie II

Chapitre III

Synthèse d' α -Céto Carbinols Vinyliques

Introduction.....	85
I. Présentation du problème.....	86
A. Voies de synthèse existantes	86
B. Analyse rétrosynthétique proposée	89
II. Addition radicalaire intermoléculaire	90
A. Réarrangement néophile.....	90
B. Addition radicalaire de l'éthyl sulfure vinylique	92
C. Limites de la réaction radicalaire	96
III. Synthèse de sulfures vinyliques et de sulfures allyliques	99
A. Précédents de thermolyse de xanthate.....	99
B. Elimination sélective de la fonction xanthate	101
IV. Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans	104
A. Principe.....	104
B. Applications en synthèse totale	104
C. Application à la synthèse d' α -céto carbinols vinyliques.....	106
Conclusion	110

Chapitre IV

Synthèse Stéréosélective de Sulfones Vinyliques et d'Oléfines

Introduction.....	115
I. Méthodes de synthèse existantes d'oléfines de géométrie (<i>Z</i>).....	116
A. Hydrogénation d'une triple liaison.....	116
B. Réaction de Wittig.....	117
1. Oléfination de Wittig	117
2. Oléfination de Stork-Zhao	118
3. Oléfination de Still-Gennari	118
C. Oléfination de Peterson	119
D. Variante de l'oléfination de Sylvestre Julia	120
E. Couplages organométalliques	120
II. Synthèse stéréosélective de sulfones vinyliques de configuration (<i>E</i>)	121
A. Travaux réalisés préalablement au laboratoire.....	121
B. Stratégie.....	126
C. Synthèse de silanes vinyliques	126
D. Synthèse de sulfures vinyliques	128
1. Préparation des précurseurs radicalaires.....	129
2. Synthèse existantes des sulfures vinyliques	131
3. Addition/Fragmentation radicalaire.....	133
4. Exploitation de la chimie du soufre	136
E. Synthèse de sulfones vinyliques de configuration (<i>E</i>)	137
1. Synthèses existantes	137
2. Préparation des précurseurs radicalaires.....	140
3. Addition radicalaire	144
III. Synthèse d'oléfines de géométrie contrôlée	149
A. Synthèse d'oléfines disubstituées de géométrie (<i>Z</i>).....	149
B. Synthèse d'oléfines disubstituées de géométrie (<i>E</i>).....	152
C. Synthèse d'oléfines trisubstituées de géométrie (<i>Z</i>).....	154
Conclusion	157

Chapitre V

Induction de la Stéréochimie sur des Systèmes Cycliques

Introduction.....	165
I. L'utilisation des épingles temporaires en chimie radicalaire.....	166
A. Problématique de la cyclisation radicalaire.....	166
1. Règles de Baldwin.....	166
2. Influence des substituants.....	168
B. L'épingle de Stork.....	168
1. Premiers exemples de transfert de chiralité.....	168
2. Les épingles silylés, ponts temporaires idéaux.....	169
3. Applications en synthèse totale.....	171
II. Transfert de chiralité par l'emploi d'un pont carboné et de la chimie des xanthates	174
A. Principe.....	174
B. Précédents au laboratoire	176
C. Exploitation de la richesse de la réaction de Diels-Alder	181
D. Application de la méthode à des cycles de tailles diverses	185
1. Cycle à sept chaînons	185
2. Cycle à cinq chaînons	187
E. Fonctionnalisation grâce au potentiel synthétique des xanthates.....	188
1. Création d'un centre quaternaire par installation d'une chaîne allyle	189
2. Création d'un centre quaternaire par installation d'une chaîne portant un aldéhyde masqué.....	190
3. Installation d'un vinyle dichloré.....	191
4. Installation d'un pont cyclopropyle.....	193
Conclusion	195

Partie III

Chapitre VI

Approche à la Synthèse des Sesquiterpènes de type Eudesmane

Introduction.....	203
I. Présentation des sesquiterpènes de type eudesmane.....	203
II. Exemples de synthèse de composés de type eudesmane	205
A. Synthèse de la (+)-carissone par Stolz	206
B. Synthèses d'analogues d'eudesmanes par Baran	208
III. Approche synthétique au squelette des eudesmanes.....	212
A. Première analyse rétrosynthétique	212
B. Synthèse de tétralones par voie radicalaire	213
1. Importance des α -tétralones.....	213
2. Principales voies d'accès aux α -tétralones	215
3. La synthèse d' α -tétralones au laboratoire.....	217
4. Application à la synthèse du squelette des eudesmanes	219
C. Désaromatisation du cycle B des eudesmanes	220
1. La réaction de Birch	220
2. Précédents travaux réalisés au laboratoire.....	225
3. Application de la réaction de Birch à la synthèse de composés de type eudesmane.....	226
D. Analyse rétrosynthétique.....	230
1. Présentation	230
2. Synthèse du diène par réaction de Birch	231
3. Installation de l'isopropyle en C-7	232
Conclusion et perspectives.....	234

Chapitre VII

Approche à la Synthèse du (+)-Maritimol

Introduction.....	241
I. Présentation du (+)-maritimol et de ses analogues	241
A. Isolement, structure et activité	241
B. Synthèses totales du Maritimol	244
1. A partir des cycles A-B	244
2. A partir du cycle C.....	248
3. A partir du système cyclique A-B-C	250
4. Bilan des différentes synthèses totales	252
II. Travaux préalablement réalisés au laboratoire	255
A. Rétrosynthèse	255
B. Résultats obtenus sur un modèle du (+)-maritimol	256
1. Synthèse efficace du tricycle B/C/D des stémodes	256
2. Synthèse du tétracycle A/B/C/D des stémodes	258
C. Avancées sur la synthèse asymétrique du (+)-maritimol	264
III. Etude sur un composé modèle du (+)-maritimol	270
A. Problématique.....	270
B. Synthèse du tricycle B/C/D des stémodes	271
C. Annélation de Robinson	272
IV. Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol	274
A. Nouvelle Rétrosynthèse.....	274
B. Fonctionnalisation du cycle A.....	275
1. Installation de la chaîne allyle	275
2. Réduction diastéréosélective de la fonction carbonyle en C-13.....	277
3. Fonctionnalisation du cycle D en vue de la construction du cycle C	278
C. Installation du cycle C par cyclisation radicalaire réductrice	279
D. Mise en place du cycle B.....	280
Conclusion	283

Chapitre VIII

Synthèse du Fragment C16-C30 du Dolabélide C

Introduction.....	291
I. Présentation des dolabélides	293
A. Généralités sur la famille des dolabélides	293
B. Approches synthétiques des dolabélides	296
1. Analyses rétrosynthétiques et couplages des fragments.....	296
2. Analyses rétrosynthétiques du fragment C15-C30.....	299
3. Création des différents centres stéréogènes.....	300
4. Bilan des différentes synthèses.....	307
C. Précédents travaux effectués au laboratoire	309
1. Rétrosynthèse du dolabélide C	309
2. Synthèse du fragment C1-C15.....	310
3. Approche synthétique du fragment C16-30.....	311
II. Première Voie de Synthèse du fragment C16-C21	317
A. Analyse rétrosynthétique du fragment C16-C30.....	317
B. Synthèse du fragment C16-C21	318
III. Deuxième Voie de Synthèse du fragment C16-C30	319
A. Analyse rétrosynthétique.....	319
B. Synthèse du fragment C16-C21	320
1. Dédoublage cinétique de Jacobsen.....	320
2. Application au fragment C16-C21	323
C. Synthèse du fragment C16-C24	324
1. Crotyltitanation asymétrique de Duthaler.....	324
2. Application à la synthèse du fragment C16-C24.....	326
3. Synthèse diastéréosélective de la double liaison C23-C24 de géométrie (Z).....	330
D. Première Voie de Synthèse du fragment C25-C30	333
E. Synthèse de partie basse du dolabélide C.....	334
1. Couplage des fragments C16-C24 et C25-C30	334
2. Couplage des fragments C16-C23 et C24-C30	342
3. Installation du centre asymétrique en C23	349
4. Déprotection sélective du groupement benzylique.....	350
Conclusion	355

Partie Expérimentale

I.	Récapitulatif des Molécules Citées dans la Partie Expérimentale.....	367
II.	Généralités	380
III.	Modes opératoires et analyses	383

ABBREVIATIONS

	18-C-6	18-couronne-6
A	Ac	acétyle
	acac	acétylacétonate
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
B	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
	BDPP	2,4- <i>bis</i> (diphénylphosphino)pentane
	BINAP	2,2'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
	Bn	Benzyle
	Bz	Benzoyle
C	cat.	catalytique
	CCM	chromatographie sur couche mince
	CI ₅₀	concentration inhibitrice à 50%
	COD	cycloocta-1,5-diène
	conc.	concentré
	<i>m</i> -CPBA	acide 3-chloroperbenzoïque
D	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	dba	dibenzylidèneacetone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
	DCE	1,2-dichloroéthane
	DCP	peroxyde de cumyle
	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
	Δ	chauffage
	Dia	diastéréoisomère
	DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
	DLP	peroxyde de lauroyle
	DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	DME	1,2-diméthoxyéthane
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMP	periodinane de Dess-Martin
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-one

	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
E	E	électrophile
	e ⁻	électron
	ed	excès diastéréomérique
	ee	excès énantiomérique
	équ.	équivalent
	Et	ethyle
G	G-II	catalyseur de Grubbs de seconde génération
H	HG	catalyseur d'Hoveyda-Grubbs
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOMO	orbitale moléculaire haute occupée
	Hz	hertz
	h ν	initiation photochimique
I	IBX	1-hydroxy-1,2-benzodioxol-3-one
	Im.	imidazole
	In	initiateur
	Ipc	<i>iso</i> -pinocamphéyle
	<i>i</i> -Pr	isopropyle
	IR	infrarouge
K	kJ	kilojoule
L	LAH	<i>tétrahydroaluminate</i> de lithium
	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LiHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de lithium
	LUMO	orbitale moléculaire basse vacante
M	M	mole par litre
	Me	méthyle
	min	minute
	mol	mole
	Ms	mésyle
	MOM	méthoxyméthyle
	MVC	méthyl cétone vinylique

N	NaHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de sodium
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	n.d.	non déterminé
	Nm	nanomètre
	NMO	<i>N</i> -methyilmorpholine- <i>N</i> -oxide
	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
	Nu	nucléophile
P	P*	phosphine chirale
	PCC	chlorochromate de pyridinium
	PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
	PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
	pmdba	di(<i>p</i> -méthoxybenzylidène)acétone
	PhTh	phtalimide
	Piv	pivaloyle
	ppm	partie par million
	Pyr	pyridine
	Quant.	quantitatif
	R ^I	alkyle primaire
R	R ^{II}	alkyle secondaire
	R ^{III}	alkyle tertiaire
	rd	rapport diastéréoisomérique
	Rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	S _N	substitution nucléophile
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupé
	stœch.	stœchiométrie
	substœch.	substœchiométrie
	SYNPHOS	6,6'- <i>bis</i> (diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tétrahydro-5'- <i>bis</i> -1,4-benzodioxane
T	TADDOL	2,2-diméthyl- $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraphenyldioxolane-4,5-dimethanol
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBAI	iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle

	TFDO	méthyl(trifluorométhyl)dioxirane
	TIPS	tri <i>isopropyl</i> silyle
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMP	tétraéthyl-pipéridine
	TMS	triméthylsilyle
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
	Teb	température d'ébullition
	TES	triéthylsilyle
	Tf	trifluorométhanesulfonyle
	TFA	acide trifluoroacétique
	THF	tétrahydrofurane
	Ts	tosyle
	TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
X	Xa	<i>O</i> -éthyl xanthate

INTRODUCTION GENERALE

La chimie organique étant en perpétuelle évolution, les applications de ce domaine sont larges et omniprésentes dans notre vie quotidienne : matières plastiques, colles, médicaments, cosmétiques, ... Cette forte demande technologique engendre un foisonnement au niveau de la recherche industrielle et publique et pousse les chimistes à façonner des méthodes de synthèse toujours plus fines.

La chimie radicalaire, souvent cantonnée dans la mémoire collective à la chimie de l'étain fait principalement partie de l'arsenal du chimiste universitaire malgré sa richesse. La toxicité reconnue des dérivés stannylés a en effet considérablement freiné les applications dans le domaine industriel, notamment pharmaceutique.

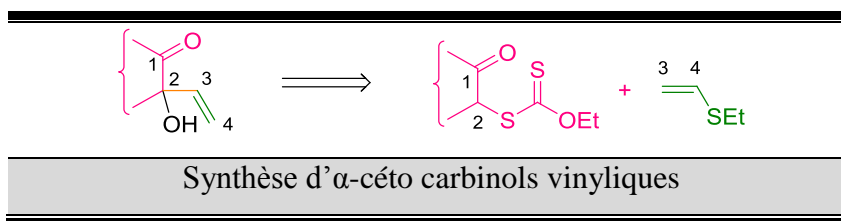
Dans un souci de respect de l'environnement, de nouvelles méthodes radicalaires s'affranchissant de l'utilisation de métaux ont récemment été élaborées. Notre laboratoire prend part à cette démarche en développant une nouvelle facette de la chimie radicalaire, basée sur l'utilisation des xanthates. La chimie des xanthates se distingue par sa facilité de mise en œuvre, et par la grande diversité de réactions possibles; des réactions réputées difficiles voire impossibles par d'autres méthodes sont notamment réalisables.

C'est dans le cadre de ces recherches que s'inscrivent les travaux décrits dans ce manuscrit qui ont en commun l'utilisation de xanthates comme source de radicaux.

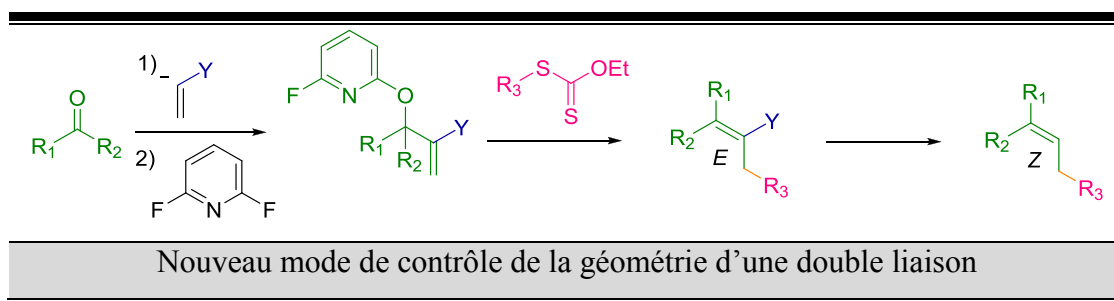
Dans une première partie, nous présenterons succinctement la chimie radicalaire par propagation de chaîne (**Chapitre I**), puis nous exposerons plus en détail la genèse et le développement de la chimie radicalaire des xanthates (**Chapitre II**).

Dans une seconde partie, nous chercherons à mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse en nous appuyant sur l'incroyable potentiel de la chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate.

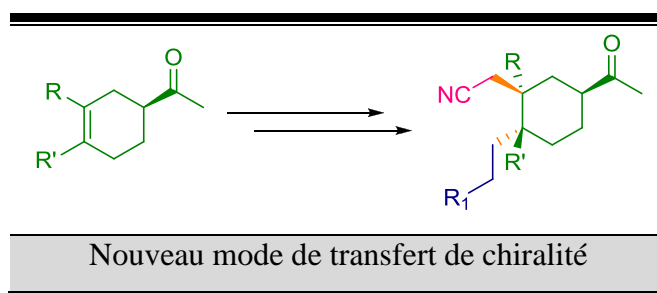
L'addition radicalaire sur une oléfine non activée fera l'objet du troisième chapitre de ce manuscrit. Notre démarche visant la synthèse d' α -céto carbinols vinyliques sera ainsi exposée (**Chapitre III**).



Au cours de nos travaux de recherche, nous avons également développé une méthode efficace basée sur une addition/fragmentation radicalaire, permettant d'accéder à des oléfines fonctionnalisées (**Chapitre IV**). Cette étude nous mènera à la découverte d'un nouveau mode de contrôle de la géométrie d'une double liaison.

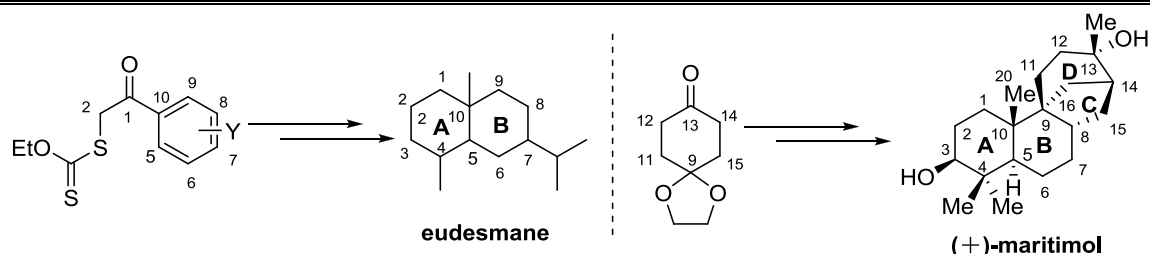


Dans une optique de fonctionnalisation de systèmes cycliques, nous proposerons un nouveau mode de transfert de chiralité, qui constituera une alternative à l'épingle de Stork (**Chapitre V**).



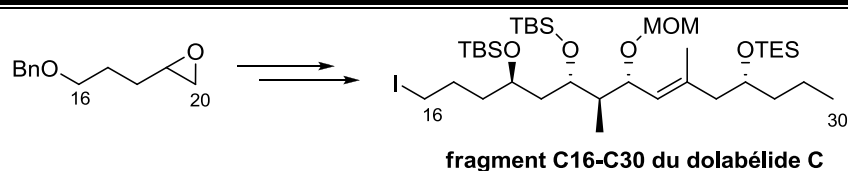
La troisième et dernière partie sera consacrée à la synthèse totale de différents produits d'origine naturelle. Nous démontrerons l'efficacité de la chimie des xanthates, pour la construction et la fonctionnalisation de structures polycycliques variées.

Dans un premier temps, nous exposerons les résultats obtenus concernant notre approche à la synthèse du squelette des sesquiterpènes de type eudesmane (**Chapitre VI**). Le chapitre suivant sera axé sur l'approche à la synthèse asymétrique d'un diterpénoïde tétracyclique, le (+)-maritamol (**Chapitre VII**).



Construction et fonctionnalisation de structures polycycliques

Enfin, le dernier chapitre présentera les travaux réalisés sous la direction du Dr. Joëlle Prunet lors de ma première année de thèse (**Chapitre VIII**). Il détaillera les différentes stratégies de synthèse que nous avons envisagées pour accéder au fragment C16-C30 du dolabélide C.



Synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C.

*N.B : La partie expérimentale, quant à elle, décrit les intermédiaires clés et les composés finaux. Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, la numérotation des composés est en gras et fait apparaître deux numéros séparés par un tiret : le premier, en chiffre romain indique le chapitre où ils sont cités et le deuxième la molécule (par exemple **IV-5** correspond à la molécule 5 dans le **Chapitre IV**). Cette numérotation — ainsi que celle des schémas et tableaux — est réinitialisée au début de chaque chapitre.*

PARTIE I

Chapitre I

Introduction à la Chimie Radicalaire par Propagation de Chaîne

Introduction

Un radical, appelé communément radical libre est une entité chimique qui possède un nombre impair d'électrons. Elle est dite paramagnétique car elle possède au moins un électron non apparié, qui se trouve seul dans une orbitale moléculaire.

Cette espèce chimique est issue d'une rupture homolytique d'une liaison faible qui peut s'effectuer selon trois modes : la thermolyse, la photolyse et les réactions d'oxydo-réduction. Du fait de la présence d'un électron libre, cette entité est très réactive et peut ainsi réagir avec tout autre radical libre ou toute insaturation présente dans le milieu.

En chimie, la notion de radical trouve son origine, vers les années 1830-1840, en une problématique venue de la philologie, une nouvelle discipline alors influente. Les philologues se passionnaient pour les racines des mots. De la même façon, les chimistes s'intéressèrent à la racine de la formule chimique d'une molécule et dénommèrent « radical » cette racine.

Expérimentalement, le radical triphénylméthyle fut le premier radical à avoir été décrit lors d'une tentative de synthèse de l'héxaphényléthane par Gomberg à partir du chlorure de triphényléméthyle et du zinc en 1900.¹

Trente ans plus tard, Karl Ziegler déclara lors d'un symposium sur les radicaux libres « I like to sum up the present situation of radicals . . . in organic chemistry by saying that the field has been largely opened up by extensive preparatory work ».² Malheureusement, les radicaux, longtemps considérés comme imprévisibles et incontrôlables eurent un développement limité.

Il faudra patienter jusqu'aux années 1970 pour que la compréhension et la maîtrise de la réactivité des radicaux permettent de développer de nouveaux outils de synthèse en

¹ (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757. (b) Pour l'histoire de l'héxaphényléthane, voir : McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, 30, 2009.

² K. Ziegler, *Free Radicals. A General Discussion held by the Faraday Society*. September 1933, part 1, p 10.

complément de la chimie ionique et organométallique. Le comportement des radicaux est maintenant suffisamment connu pour envisager des étapes complexes, qui puissent notamment être utilisés en synthèse totale, comme nous le verrons dans la suite de ce chapitre.

De nombreux ouvrages complets traitent en détail des nombreuses transformations possibles *via* la chimie radicalaire.³ L'objectif de ce premier chapitre n'est donc pas de dresser une revue exhaustive de la chimie radicalaire mais plutôt de présenter les points importants à connaître sur les radicaux. La suite de cette introduction portera sur la chimie radicalaire par propagation de chaîne, domaine au centre de notre étude.

I. Généralités sur les radicaux.

A. Structure

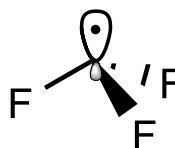
Les radicaux peuvent être de deux types, π ou σ . Si l'électron célibataire occupe une orbitale p, ce qui est le cas généralement des radicaux aliphatiques; le radical est de type π et présente ainsi une structure plane. La substitution par des éléments électroattracteurs (F, O, *etc.*) favorise cependant une structure pyramidale et le radical revêt alors un caractère σ (*Schéma I-1*).

Radical à caractère π
"quasi-plan"



Radical plan type sp^2

Radical à caractère σ



Radical pyramidal type sp^3

Schéma I-1 – Géométrie d'un radical de type CR_3^\bullet .

³ (a) Giese, B. In *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon–Carbon Bonds*; Pergamon Press : Oxford, 1986. (b) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, pp 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. In *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press Ltd.: London, 1992. (d) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, 2001; Vol. 1 & 2. (e) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003.

Concernant les radicaux vinyliques ou propargyliques, ces derniers sont de caractère σ , l'électron célibataire appartient donc à une orbitale de type sp^2 (**Schéma I-2**).



Schéma I-2 – Géométrie des radicaux vinyliques et propargyliques.

Les radicaux σ subissent une interconversion rapide entre les deux formes pyramidales (**Schéma I-3**). Pour cette raison, toute information stéréochimique contenue dans le réactif de départ est perdue dès lors que le radical est formé.

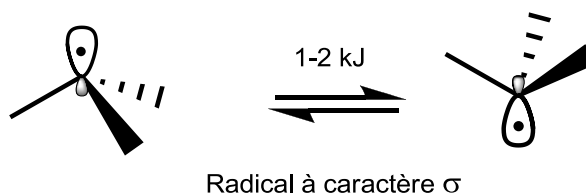


Schéma I-3 – Barrière d'interconversion des radicaux σ .

B. Stabilité

La stabilité d'un radical est en partie liée à la force de la liaison qui va être rompue. En ce qui concerne les hydrocarbures, de manière générale, plus la liaison est faible plus le radical est stable. Puisqu'il est plus difficile de rompre *de manière homolytique* une liaison C-H d'un carbone hybridé sp^2 qu'une liaison C-H d'un carbone hybridé sp^3 , les radicaux de type vinylique et arylique sont hauts en énergie.

De la même manière que pour les carbocations, plus le radical est substitué, plus ce dernier sera stable. Tout comme les carbocations, cet effet s'explique par des effets par des phénomènes d'hyperconjugaison (**Schéma I-4**). De plus, toute délocalisation possible du radical engendre un gain de stabilité.

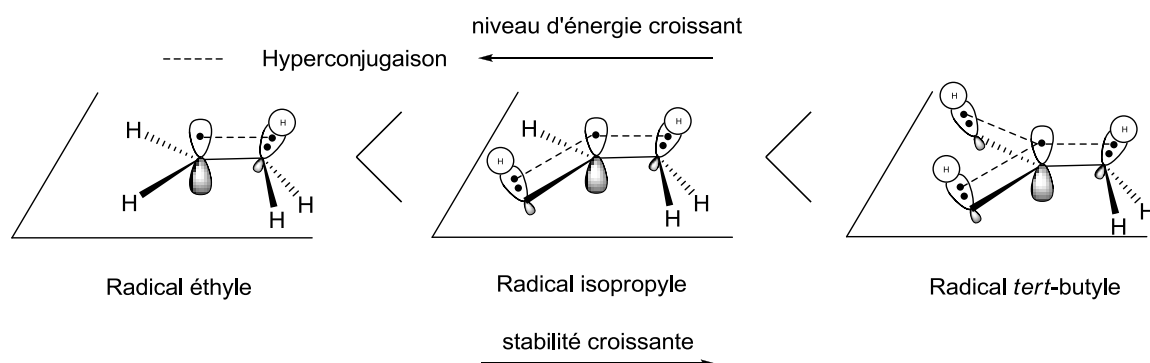


Schéma I-4 – Stabilisation des radicaux par hyperconjugaison.

C. Caractère ambident des radicaux

L'orbitale moléculaire occupée par l'électron célibataire est la plus haute en énergie du radical. Cette orbitale monoélectronique est appelée SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital). Le radical possède un caractère ambident : il peut réagir à la fois avec des espèces nucléophiles et électrophiles.

Un radical à caractère électrophile est d'autant plus réactif vis à vis d'une oléfine riche qu'il est appauvri en électrons. La présence de substituants électroattracteurs va avoir pour effet d'abaisser le niveau énergétique de la SOMO. Inversement, un radical à caractère nucléophile est d'autant plus réactif qu'il est plus riche en électrons (**Schéma I-5**) : c'est le cas des radicaux alkyles ou substitués par des groupes donneurs.

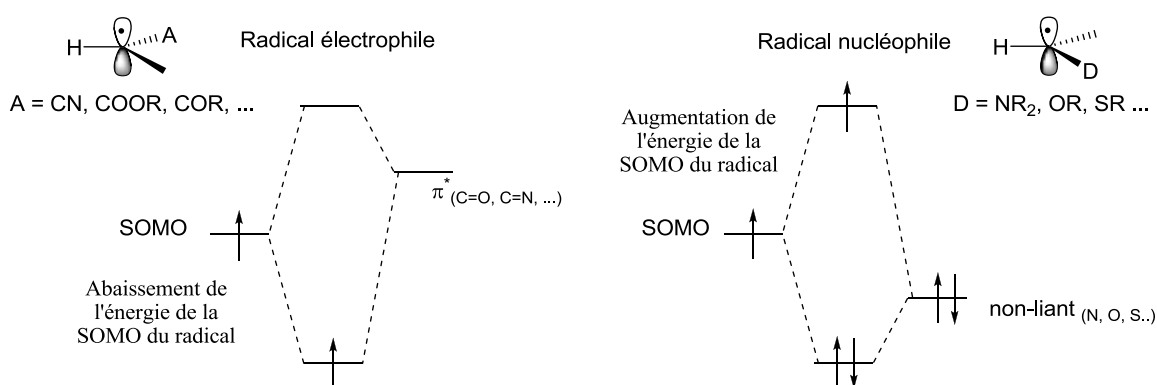


Schéma I-5 – Perturbation de la SOMO du radical en fonction des substituants.

La SOMO interagira le plus fortement avec l'orbitale moléculaire du substrat la plus proche en énergie, soit avec une orbitale vacante, la LUMO (interaction à un électron stabilisante), soit avec une orbitale occupée, la HOMO (interaction à trois électrons, souvent favorable).

Par conséquent, dans le cas de radicaux nucléophiles possédant une SOMO haute en énergie, l'interaction SOMO-LUMO est prépondérante; ils réagissent donc avec des oléfines pauvres en électrons. Au contraire, dans le cas des radicaux électrophiles qui possèdent une SOMO plus basse en énergie, c'est l'interaction SOMO-HOMO qui domine (*Schéma I-6*).

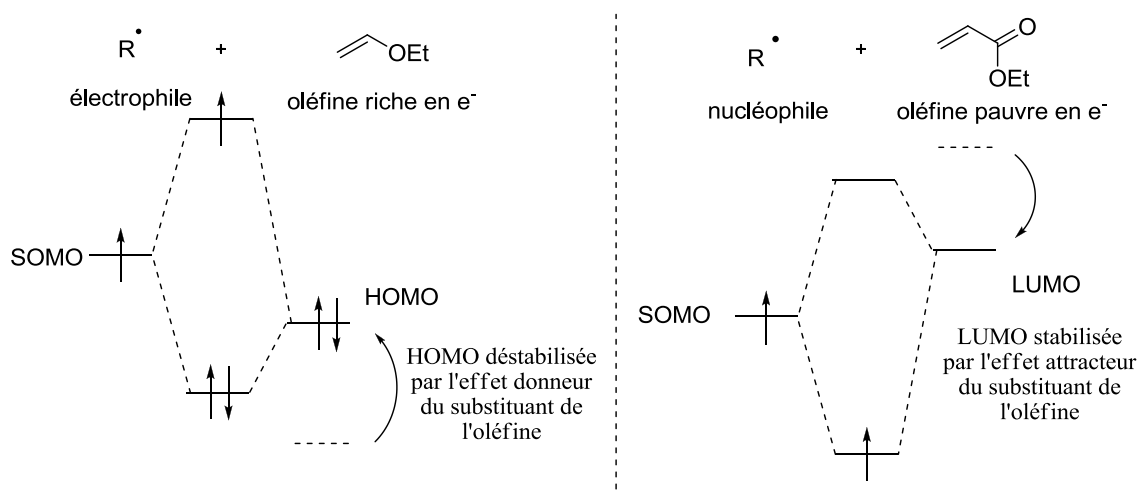


Schéma I-6 – Interaction SOMO-HOMO et SOMO-LUMO.

Le caractère ambivalent des radicaux leur confère donc un panel de réactivité bien plus vaste que les anions ou cations correspondants.

Après avoir abordé ces premiers concepts généraux, nous allons maintenant nous intéresser aux réactions par propagation de chaîne qui les mettent en jeu.

II. Les réactions radicalaires par propagation de chaînes

A. Les différentes étapes des réactions en chaîne

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne procèdent selon trois étapes. Elles débutent toutes par une étape d'**initiation**. Cette dernière permet de créer la première entité radicalaire réactive par rupture homolytique d'une liaison faible (généralement par thermolyse ou photolyse). Une grande variété d'amorces existe, le choix de l'initiateur (In) se fera donc en fonction de son temps de demi-vie à la température de la réaction et de la nature du radical qu'il libère (**Tableau I-1**).³

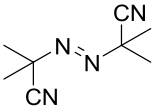
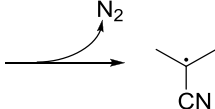
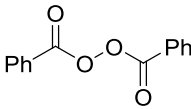
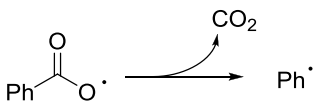
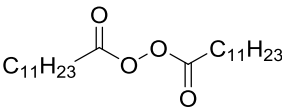
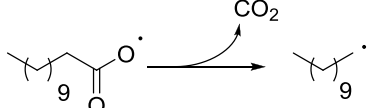
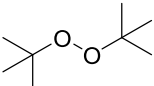
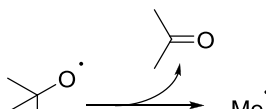
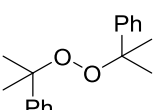
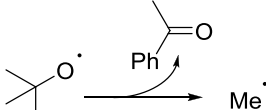
Amorce	Nom (abréviations)	$t_{1/2}$	Radicaux produits
	Azo-bis-iso-butyronitrile (AIBN)	1 h à 85 °C	
	Peroxyde de dibenzoyle (DBP)	1 h à 95 °C	
	Peroxyde de dilauroyle (DLP)	1 h à 85 °C	
	Peroxyde de di-tert-butyle (DTBP)	1 h à 150 °C	
	Peroxyde de dicumyle (DCP)	1 h à 130 °C	

Tableau I-1 – Amorces thermosensibles couramment utilisées.

L'espèce radicalaire R^\bullet , générée lors de l'étape d'amorçage, peut subir des transformations élémentaires (addition sur une insaturation, transfert d'hydrogène, fragmentation, *etc.*) : ce sont les étapes de **propagation**. Celles-ci doivent finalement

aboutir à la régénération de l'espèce radicalaire de départ dans le but de propager la réaction, on parle alors de réaction en chaîne (**Schéma I-7**).

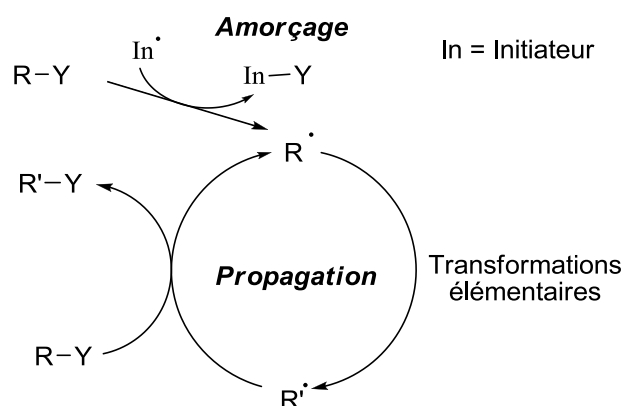


Schéma I-7 – Propagation de la réaction en chaîne.

La **terminaison** représente la dernière phase de la réaction en chaîne. Elle conduit à la formation d'espèces non radicalaires par combinaison, dismutation ou oxydo-réduction de celles-ci (**Schéma I-8**). Cette étape a pour conséquence de stopper le processus radicalaire; elle doit donc être limitée au maximum. Dans ce but, la concentration en radicaux présents dans le milieu réactionnel doit rester la plus faible possible.

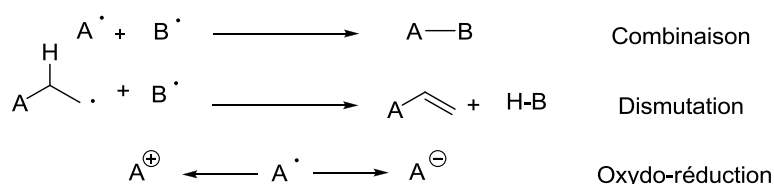


Schéma I-8 – Etapes de terminaison.

B. Méthodes de chimie radicalaire par propagation de chaîne

1. Utilisation des hydrures d'étain

Malgré les problèmes de purification et de toxicité liés à son utilisation, l'hydrure de tributylétain reste sans aucun doute le réactif le plus utilisé en chimie radicalaire par

propagation de chaînes.⁴ Il présente l'avantage de réagir avec de nombreux groupements chimiques tels que les composés halogénés, soufrés, sélénisés, nitrés ; tout en étant compatible avec de nombreuses fonctionnalités.

Il se révèle très efficace pour effectuer une réduction directe d'une des fonctions chimiques précédemment citées. De plus, il peut également être utilisé pour effectuer des transformations élémentaires (addition, cyclisation, fragmentation, ...) sur le radical existant, avant de le réduire. Le **schéma I-9** représente le mécanisme général de cette méthode.

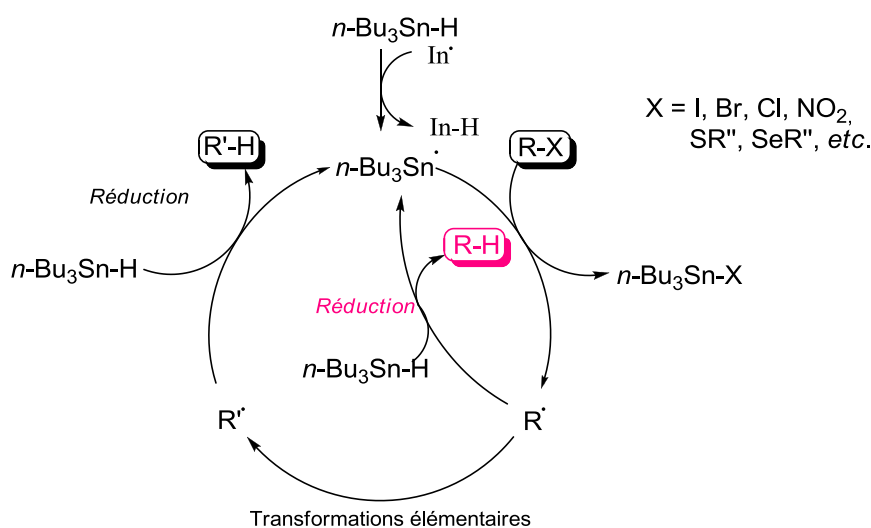


Schéma I-9 – Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydruure de tributylétain.

L'étape d'amorçage conduit à la formation d'un radical stannylé suite à l'arrachement de l'hydrogène de la liaison faible Sn–H (environ 74 kcal.mol⁻¹) par un radical In• issu de l'amorce. Le radical stannylé réagit ensuite sur le réactif R–X pour former le composé Bu₃Sn–X, et le radical R• qui a alors deux possibilités d'évolution :

- Il peut réagir avec une molécule d'hydruure de tributylétain pour donner le produit réduit R–H et un radical stannylé qui va propager la chaîne (R' = R).
- Le radical peut également subir au préalable certaines transformations élémentaires conduisant au radical R'•, qui est alors réduit par l'hydruure de tributylétain pour donner le produit R'–H et régénérer ainsi le radical stannylé qui peut alors propager la chaîne.

⁴ Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072.

Cette voie rentre donc en compétition avec la voie précédente. Pour favoriser l'une ou l'autre des voies, il est nécessaire de maîtriser les cinétiques de chacune des réactions. La constante de vitesse de la transformation élémentaire doit ainsi être comparée à celle de l'arrachement de l'hydrogène pour Bu_3SnH (de l'ordre de $10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Afin de minimiser la formation du produit non désiré R-H , la concentration en l'hydru de tributylétain est par conséquent maintenue faible.

De la vitesse de réduction prématurée du radical, découle de nombreux inconvénients, à savoir :

- L'addition intermoléculaire d'un radical est uniquement possible si l'oléfine est à la fois activée et mise en excès.
- D'un point de vue expérimental, il est souvent nécessaire de travailler dans des milieux dilués et d'utiliser des pousses-seringues pour additionner l'hydru de tributylétain.

Par conséquent, la chimie radicalaire des stannanes est principalement employée pour réaliser des cyclisations (*Schéma I-10*).

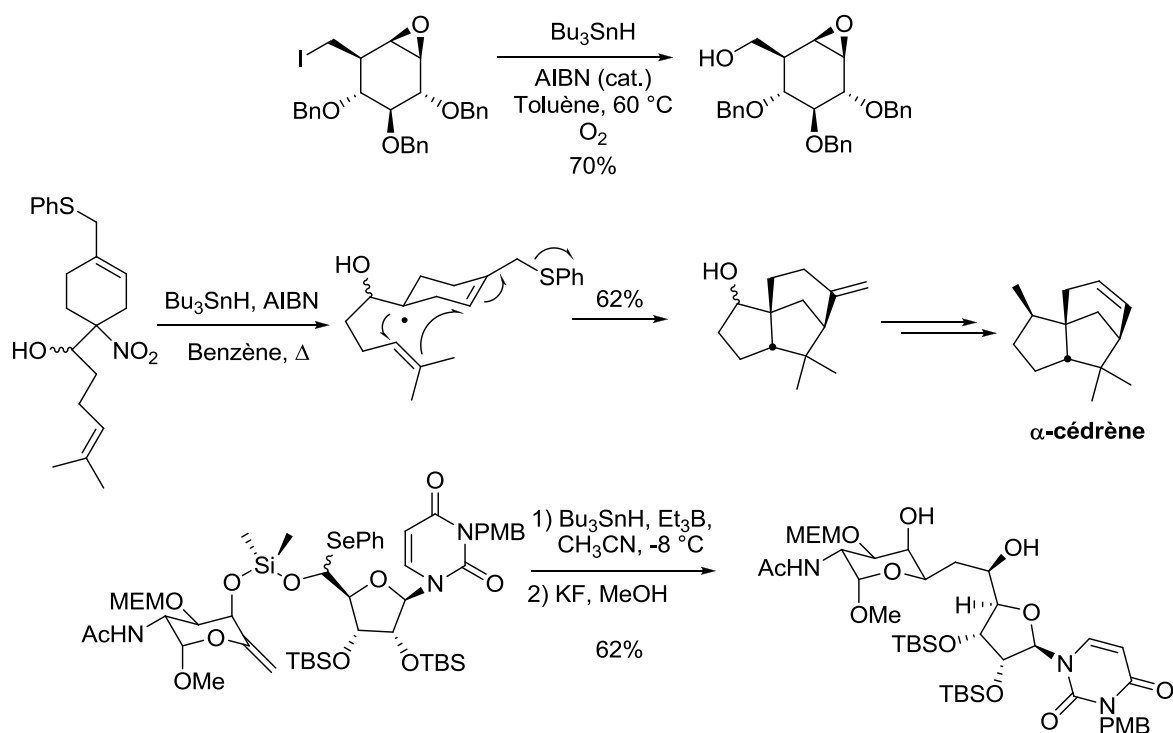


Schéma I-10 – Applications de la chimie de l'étain en synthèse totale.

Dans le premier exemple, Ziegler utilise les dérivés stannylés pour transformer un dérivé iodé en alcool.⁵ Le radical généré réagit avec l'oxygène triplet pour donner un hydroperoxyde intermédiaire qui est réduit en alcool lors du traitement.

Le second exemple illustre une cascade radicalaire qui permet de synthétiser de manière efficace le tricycle α -cédrene.⁶ Le radical est généré sélectivement à partir de la fonction nitro tertiaire. Deux cyclisations de type 5-*exo-trig*, suivies de l'expulsion d'un radical phénylthiyle conduisent au tricycle avec un bon rendement.

Le troisième exemple présenté dans ce schéma est une illustration de la très astucieuse « épingle de Stork ».⁷ Le silicium joue le rôle de lien permettant l'addition du radical sur la double liaison *exocyclique* de manière intramoléculaire. La déprotection de l'éther silylé conduit au diol 1,4 *syn* avec un bon rendement de 62%. L'utilisation du triéthylborane comme initiateur de radicaux permet de générer le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ à une température plus basse. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir utiliser des substrats de faible stabilité et d'obtenir une haute sélectivité.

Le radical généré suite à la cyclisation peut également s'additionner de manière intermoléculaire sur une oléfine en large excès. L'exemple ci-dessous présente une étape clé de la synthèse de la prostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ rapportée par Stork (*Schéma I-11*).⁸ Dans des conditions où l'hydruure de tributylétain est généré *in situ*, le radical au pied de l'acétal mixte cyclise de manière 5-*exo* pour conduire à un radical intermédiaire qui s'additionne sur une oléfine activée en excès.

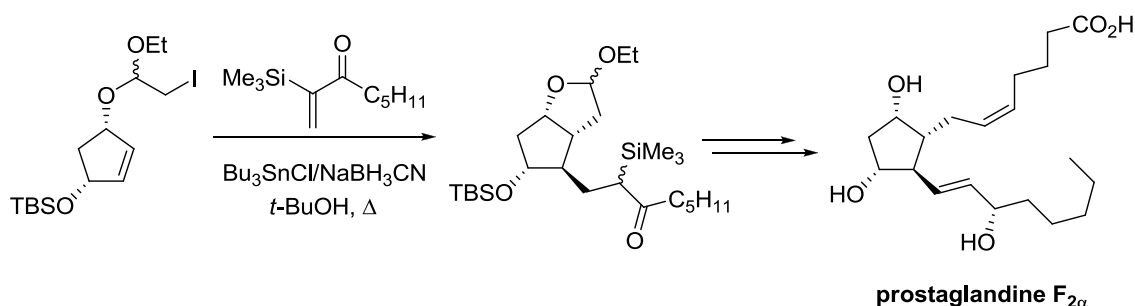


Schéma I-11 – Cyclisation suivie d'une addition intermoléculaire.

⁵ Ziegler, F. E.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7920.

⁶ Chen, Y.-J.; Chen, C.-M.; Lin, W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2961.

⁷ Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4697.

⁸ Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6384.

Soulignons que l'emploi de dérivés stannylés pose généralement des problèmes de purification. En outre, leur toxicité empêche leur utilisation dans le domaine pharmaceutique. En vue de régler ces différents problèmes, une alternative consiste à utiliser le tris(triméthylsilyl)silane (TTMSH). Cependant le coût élevé de ce réactif limite son utilisation.⁹

2. Utilisation des esters thiohydroxamiques ou esters de Barton

La méthode des esters thiohydroxamiques a été mise au point par le professeur Barton en 1983.¹⁰ Dans sa version originelle, elle permet de transformer un acide carboxylique en pyridine sulfure après décarboxylation (**Schéma I-12**).¹¹ Ces dérivés peuvent être mis à profit en utilisant la chimie ionique du soufre (oxydation puis *syn*-élimination, transposition de Pummerer, *etc.*).¹²

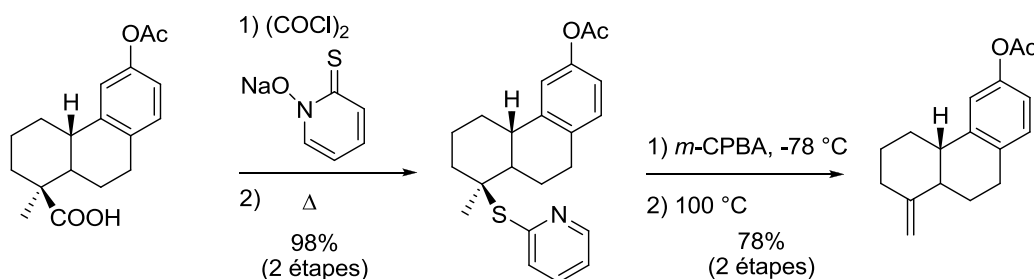


Schéma I-12 – Méthode des esters de Barton.

L'ester thiohydroxamique, synthétisé à partir d'un chlorure d'acycle et du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridine-2-thione est généré *in situ*, car très sensible à la lumière.

Par simple action de la lumière, la liaison N–O relativement fragile (de l'ordre de 250 kJ.mol⁻¹) se rompt de manière homolytique. L'aromatisation du noyau pyridine qui s'en suit est la force motrice de la réaction (**Schéma I-13**).

⁹ Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3641.

¹⁰ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3901. (c) Barton, D. H. R. *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, 1993, p 91.

¹¹ Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z.; Fernandez-Picot, I. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2733.

¹² Pour une revue sur les applications des esters de Barton, voir : Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3563.

Au cours de cette étape, un radical carboxyle, haut en énergie est libéré. Il subit alors une décarboxylation irréversible et génère un radical R^{\bullet} qui, comme dans le cas de la méthode utilisant les dérivés stannylés, a deux possibilités d'évolution :

- Soit il réagit avec l'atome de soufre radicophile d'une autre molécule d'ester thiohydroxamique pour former le sulfure **A** et un nouveau radical carboxyle qui propagera la chaîne.
- Soit, en présence d'un piège radicalaire, il peut effectuer diverses transformations élémentaires pour conduire à un nouveau radical R'^{\bullet} , qui peut réagir avec une molécule d'ester thiohydroxamique pour former le sulfure **B** et un radical carboxyle qui permettra de propager la chaîne.

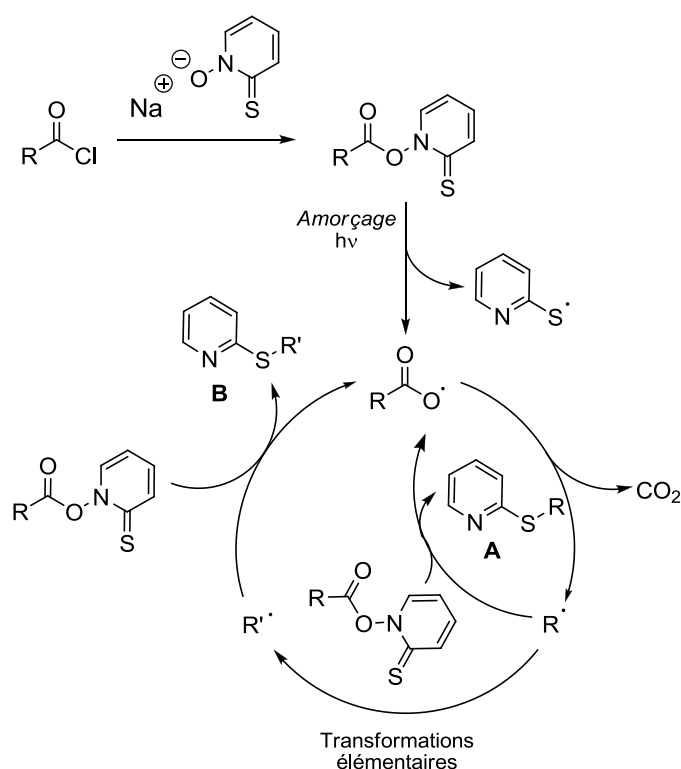


Schéma I-13 – Mécanisme de la méthode des esters thiohydroxamiques.

En présence d'un piège radicalaire, les deux voies rentrent en compétition. L'utilisation d'un large excès d'oléfine activée, une concentration faible en ester de Barton, ainsi qu'un abaissement de la température contribuent à favoriser la deuxième voie d'évolution du radical.

De nombreux pièges à radicaux existent selon la fonctionnalité que l'on souhaite substituer à l'acide carboxylique.

L'hydruure de tributylétain ou des thiols tertiaires tels que le *tert*-butyl thiol peuvent être utilisés pour décarboxyler et fournir l'alcane correspondant (**Schéma I-14**).¹³ Le chloroforme peut aussi être utilisé comme une source d'hydrogène.¹⁴

L'utilisation d'un solvant halogéné permet également de transformer un acide carboxylique en composé halogéné correspondant. Sur le même principe, le radical R[•] peut réagir avec le diphényldisulfure, le diméthylsulfure ou le diphényldisélénure pour donner le dérivé sélénié ou soufré. En outre, la fonction acide carboxylique peut être convertie en fonction alcool en présence d'un triphénylsulfure d'antimoine et de dioxygène.¹⁵ Toutes ces fonctionnalisations possibles sont présentées sur le **Schéma I-14**.

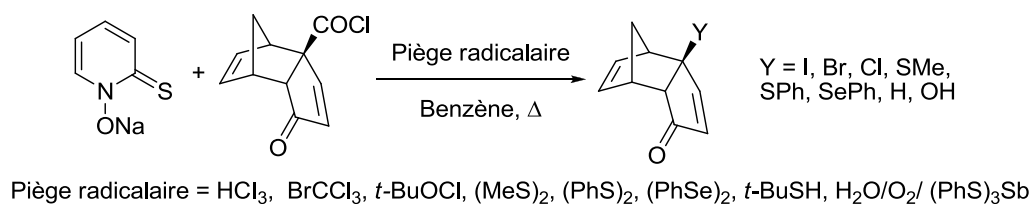


Schéma I-14 – Diversité des fonctionnalisations possibles en suivant la méthode de Barton.

La méthode de Barton permet également de substituer un acide carboxylique par un phosphonate (**Schéma I-15**).¹⁶

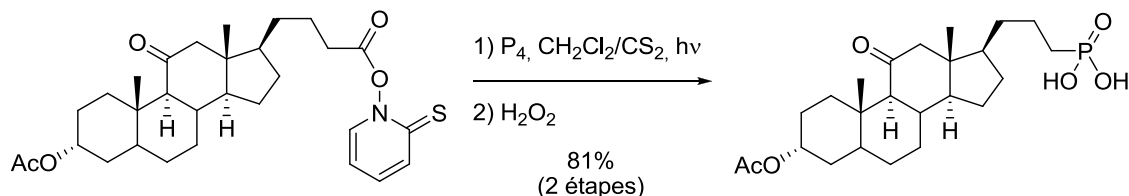


Schéma I-15 – Formation d'un phosphonate en utilisant la méthode de Barton.

¹³ Zhu, J.; Klunder, A. J. H. ; Zwanenburg B. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5099.

¹⁴ Ko, E. J.; Savage, G. P.; Williams, C. M.; Tsanaktsidis, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1944.

¹⁵ Barton, D.H.R.; Bridon, D.; Zard, S. Z., *Tetrahedron* **1989**, 45, 2615.

¹⁶ Barton, D. H. R.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2071.

Enfin, le radical intermédiaire R^\bullet peut être piégé par une oléfine activée, placée en large excès.¹⁷ Le sulfure pyridine nouvellement formé peut être réduit en présence de nickel de Raney pour former l'alcane correspondant (*Schéma I-16*).

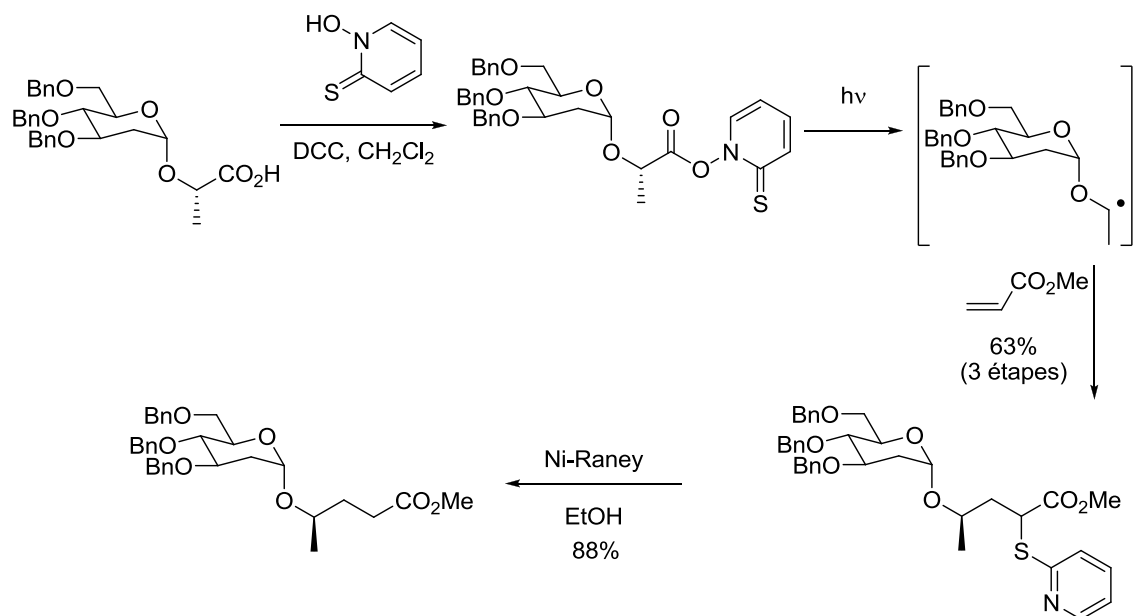


Schéma I-16 – Addition intermoléculaire sur une oléfine activée.

3. Réactions par transfert d'atome ou de groupe

Les réactions par transfert d'atome, plus connues sous le nom de réaction de Kharasch sont caractérisées par le transfert d'un atome ou d'un groupe d'atomes du réactif au produit final.¹⁸

Les réactifs les plus employés sont les dérivés iodés ou bromés dont les énergies de liaison sont plus faibles que celles des dérivés chlorés (221 et 284 kJ.mol⁻¹ respectivement pour les liaisons C–I et C–Br contre 334 kJ.mol⁻¹ pour C–Cl). Des dérivés soufrés ou séléniés peuvent également être utilisés.

¹⁷ Garner, P. P.; Cox, P. B.; Klippenstein, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4183.

¹⁸ (a) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128. (b) Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055. (c) Kharasch, M. S.; Freiman, M.; Urry, W. H. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 570.

Le mécanisme général de cette réaction est détaillé sur le *schéma I-17*. Suite à l'étape d'amorçage, le radical R^\bullet peut évoluer selon deux voies :

- Il peut réagir avec une molécule de départ RX , régénérant ainsi le radical R^\bullet et le composé RX . Puisque les produits sont identiques aux réactifs de départ, la réaction est dite *dégénérée*. Cette réaction n'est donc pas visible au niveau macroscopique. Elle est cependant essentielle car elle permet d'augmenter considérablement la durée de vie du radical.
- Le radical R^\bullet peut aussi subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour fournir le radical R'^\bullet qui peut à son tour réagir avec une molécule de départ pour donner le produit final $R'X$ et un nouveau radical R^\bullet qui propagera la chaîne.

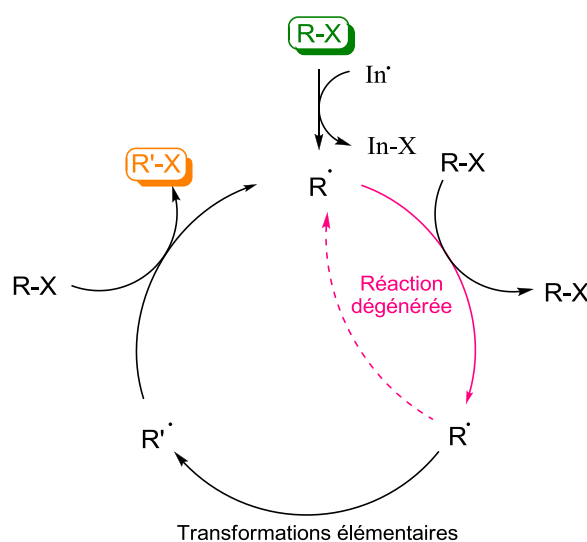


Schéma I-17 – Réaction radicalaire par transfert d'atome ou de groupe.

Contrairement aux méthodes précédemment évoquées, les deux voies d'évolution n'entrent pas en compétition. Au contraire, la réaction dégénérée laisse le temps au radical R^\bullet de réagir et de pouvoir effectuer des réactions difficiles, voire impossibles avec des stannanes comme amorceurs.

Conclusion

La chimie radicalaire fait désormais partie de l'arsenal du chimiste organicien. Elle offre tout un éventail de réactions d'une grande importance, notamment dans la création de nouvelles liaisons C–C. Elle présente les avantages d'autoriser une grande variété dans le choix du groupement à l'origine du radical et d'être compatibles avec de nombreuses fonctionnalités.

Cependant certaines limites présentées précédemment persistent. Dans le cas des méthodes utilisant des hydrures d'étain ou des esters thiohydroxamiques, une réaction secondaire entre en compétition avec la transformation du radical. Seules des réactions cinétiquement favorisées telles que des cyclisations peuvent ainsi être envisagées.

La méthode par transfert d'atome contourne ce problème puisque dans ce cas la réaction compétitive du radical avec son précurseur est dégénérée. Il est cependant primordial que le substrat possède une liaison faible pour générer le radical de manière efficace, ce qui peut constituer un handicap.

Le prochain chapitre sera consacré à la chimie radicalaire des xanthates qui fait partie intégrante des réactions par transfert de groupe. Nous montrerons comment ce procédé apporte une solution aux problèmes rencontrés dans les autres méthodes et comment elle permet de réaliser des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.

Chapitre II

Introduction à la Chimie Radicalaire Des Xanthates

Introduction

Les dithiocarbonates, plus communément appelés xanthates ont été décrits pour la première fois par Zeise en 1822 (*Schéma II-1*).¹⁹ Leur nom provient du mot grec *xanthos* signifiant jaune, qui se trouve être la couleur des sels métalliques de xanthates.

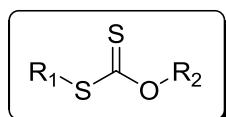


Schéma II-1 – La fonction xanthate.

Bien que relativement peu étudiée en comparaison à d'autres groupements chimiques, la fonction xanthate peut aussi bien être impliquée dans des réactions ioniques que radicalaires. L'aspect ionique, malgré son fort potentiel et en dehors de l'élimination de Chugaev, reste de nos jours fortement inexploré (*Schéma II-2*).²⁰

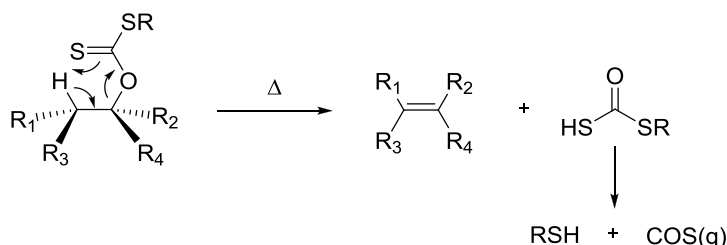


Schéma II-2 – Syn-élimination de Chugaev.

La réactivité radicalaire des xanthates a quant à elle été beaucoup plus étudiée. En effet, les xanthates constituent une source générale de divers types de radicaux : alkyles, acyles, alkoxycarbonyles, alkoxythiocarbonyles, *etc.* Ces radicaux sont obtenus par rupture homolytique de la liaison O–R₂ (réaction de Barton McCombie) ou de la liaison S–R₁ après initiation chimique ou photochimique (*Schéma II-1*).

¹⁹ (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 36, 1.

²⁰ (a) Chugaev, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332. (b) Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.

I. La réaction de Barton-McCombie : utilisation des *O*-alkylxanthates

La réaction de Barton-McCombie consiste à effectuer la désoxygénation des alcools secondaires par le biais d'un procédé radicalaire (*Schéma II-3*).²¹

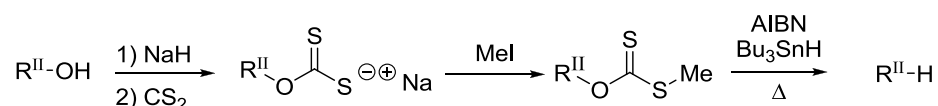


Schéma II-3 – Principe de la désoxygénation de Barton-McCombie.

Dans un premier temps, l'alcool est déprotoné en présence d'une base forte. L'addition de disulfure de carbone sur l'alcoolate, suivie par la substitution nucléophile avec l'iodure de méthyle conduit au xanthate correspondant. La deuxième étape du processus utilise la forte affinité de l'étain pour le soufre, conduisant finalement au composé réduit. L'arrachement d'un hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce conduit à la formation du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, qui propage la réaction radicalaire en chaîne (*Schéma II-4*).

Le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ généré lors de la phase d'initiation s'additionne sur le thiocarbonyle d'une molécule de xanthate, très radicophile. Le radical tertiaire formé peut alors fragmenter de trois manières distinctes :

- selon la liaison S-Sn, ce qui régénère les composés de départ. L'énergie de la liaison S-Sn est très élevée (464 kJ.mol^{-1}).
- selon la liaison S-Me, ce qui fournirait un radical Me^\bullet , très haut en énergie. Cette voie est donc défavorisée.
- selon la liaison O-R^{II}, générant un radical $\text{R}^{\text{II}\bullet}$ choisi plus stable que le radical méthyle.

²¹ Barton, D. H. R.; McCombie, S. J. *Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1975**, 1574.

Par conséquent, la voie d'évolution la plus favorable est la fragmentation selon la liaison O-R^{II} qui conduit à la formation du radical R^{II•}. La réduction de ce dernier par l'hydruure de tributylétain permet de générer le produit de désoxygénation désiré ainsi qu'un nouveau radical stannylé Bu₃Sn• qui propagera la chaîne.

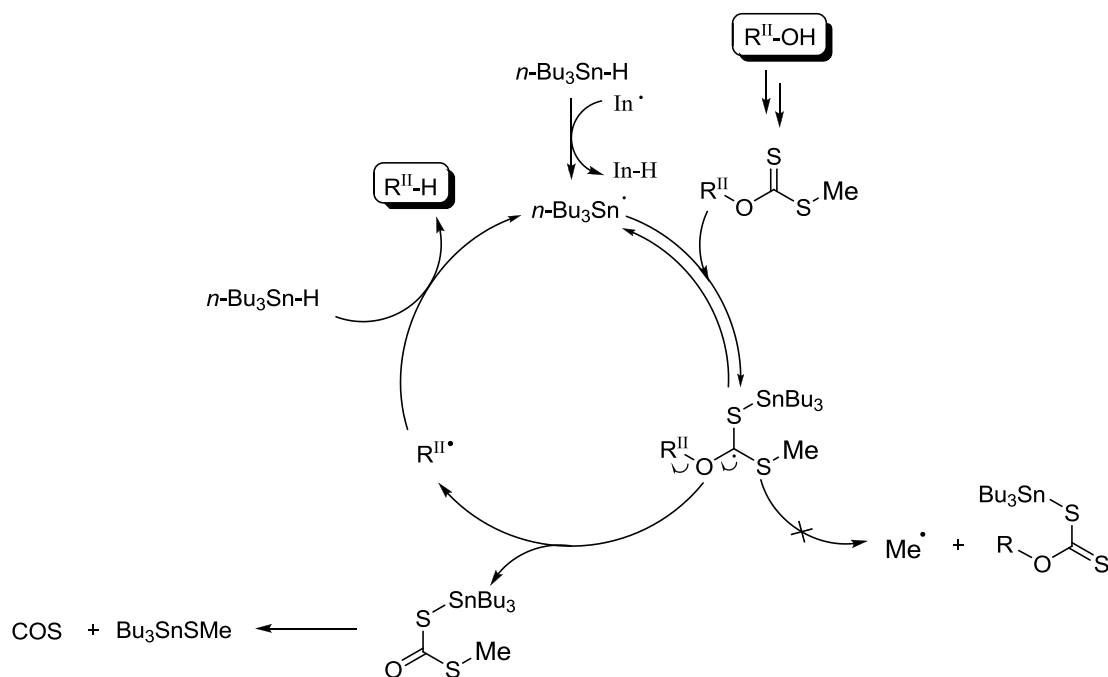


Schéma II-4 – Mécanisme de la réaction de Barton-McCombie.

Depuis 1975, année de découverte de la désoxygénation de Barton-McCombie, la publication a été citée plus de 1400 fois. Cette réaction offre une bonne alternative aux méthodes ioniques correspondantes qui sont souvent moins sélectives et moins efficaces.

En 2007, Ley exploite de manière élégante la réaction de Barton-McCombie pour obtenir intermédiaire très avancé de l'azadirachtine (**Schéma II-5**).²² Le radical, issu de la fragmentation selon la liaison O-R, effectue une cyclisation sur un allène selon un mode 5-*exo-trig*, pour former un radical allylique stabilisé, qui est ensuite réduit par l'hydruure de tributylétain. Cet exemple de désoxygénation démontre la grande tolérance à la fois fonctionnelle et stérique de la réaction de Barton-McCombie.

²² Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Maslen, S.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7629.

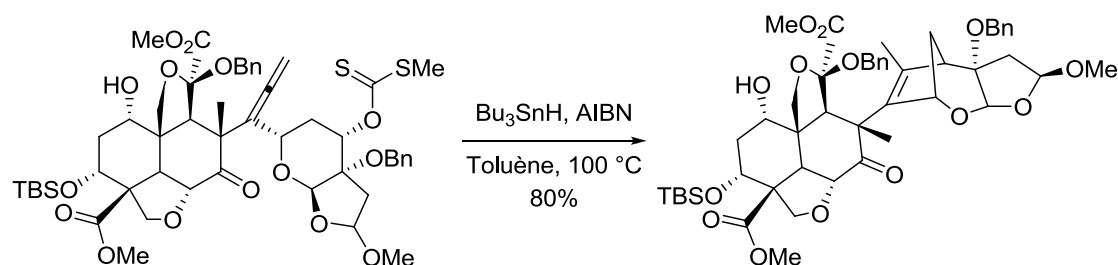


Schéma II-5 – Application de la désoxygénation de Barton-McCombie.

Cette méthode présente l'avantage de différencier un alcool secondaire et un alcool primaire. Par exemple, dans le cadre de la synthèse de l'ionomycine, un diol 1,3 a été protégé sous la forme d'un thiocarbonate (**Schéma II-6**).²³ La méthode de Barton-McCombie appliquée à ce substrat a conduit à la désoxygénation sélective de l'alcool secondaire avec un très bon rendement de 84%

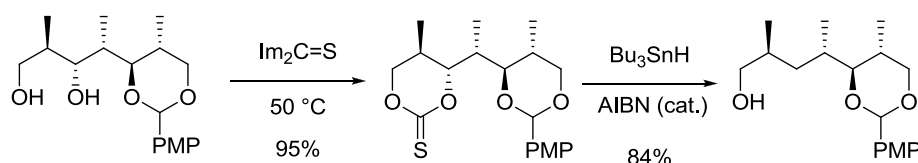


Schéma II-6 – Différenciation des alcools secondaires et primaires.

Du fait de son mécanisme, la désoxygénation de Barton Mc-Combie est réservée aux alcools secondaires. Dans le cas d'un alcool primaire, la fragmentation selon la liaison O–R est lente car elle conduit à la formation d'un radical primaire haut en énergie. La fragmentation selon la liaison S–Me devient alors compétitive. Les xanthates tertiaires, sont quant à eux soumis à des éliminations de type Chugaev dans les conditions réactionnelles utilisées.

Dans le but de généraliser la méthode de désoxygénation de Barton-McCombie, des variantes permettant de s'affranchir de ces problèmes ont été développées. Des thiocarbonylimidazolides²⁴ et des oxalates mixtes d'ester thiohydroxamiques peuvent être utilisés pour réduire respectivement des alcools primaires et tertiaires (**Schéma II-7**).²⁵

²³ Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1879.

²⁴ Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.

²⁵ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1603.

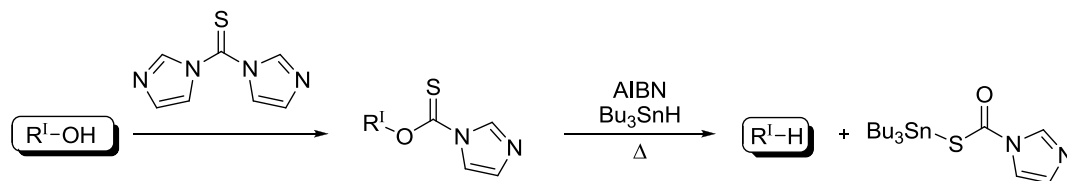
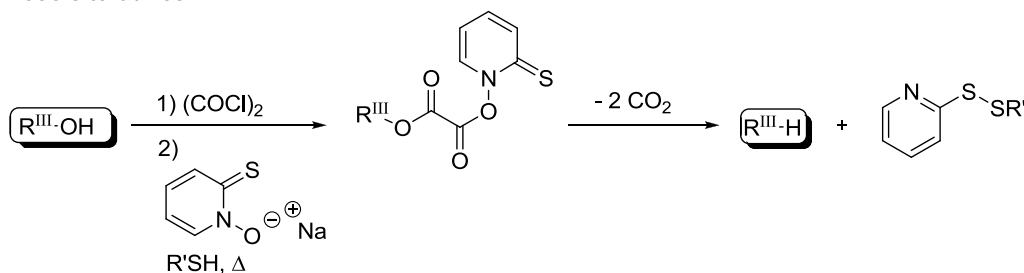
Alcools primaires**Alcools tertiaires**

Schéma II-7 – Variantes de la désoxygénation de Barton-McCombie pour les alcools primaires et tertiaires.

II. La chimie radicalaire par transfert du groupement xanthate

A. Ses origines

En 1984, près de dix ans après la première publication de Barton et McCombie, Barker et Beckwith proposèrent une alternative au mécanisme proposé initialement.²⁶ Celle-ci reposait sur une série d'expériences spectroscopiques ayant montré l'existence d'un radical de type alkoxythiocarbonyle (**Schéma II-8**). D'un point de vue mécanistique, une attaque du radical stannylé sur le soufre du sulfure, et non sur le soufre du thiocarbonyle expliquerait la formation de ce radical.

²⁶ Barker, P. J.; Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683.

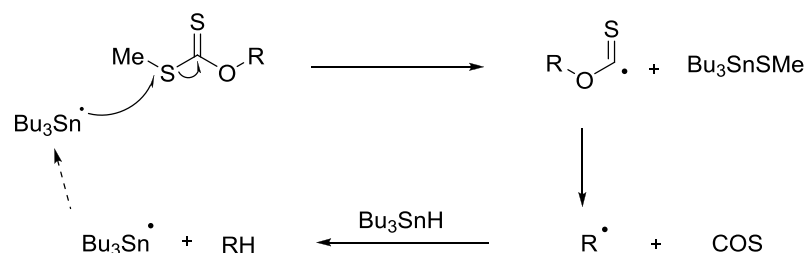


Schéma II-8 – Mécanisme proposé par Barker et Beckwith pour la désoxygénation de Barton-McCombie.

Afin de valider l'un ou l'autre des mécanismes, une étude a été menée par l'équipe du Professeur Barton. L'expérience a consisté à faire réagir un seul équivalent d'hydruure de tributylétain avec un mélange équimolaire de deux xanthates dérivés de cholestane, l'un étant un *S*-méthyl, l'autre un *S*-*iso*-propyl xanthate. Si l'hypothèse de Barker et Beckwith était correcte, alors le composé *S*-méthyl xanthate devait réagir plus vite que le *S*-*iso*-propyl qui est plus encombré. En revanche, si le mécanisme de la réaction était celui proposé par Barton en 1975, les deux xanthates devaient réagir à la même vitesse.²⁷

Dans les faits, aucune des hypothèses avancées ne s'est révélée exacte. Contre toute attente, c'est le xanthate le plus encombré qui a réagi le plus rapidement et ce n'est pas le produit de désoxygénation qui a été isolé mais le xanthate *S*-stannylé (**Schéma II-9**).

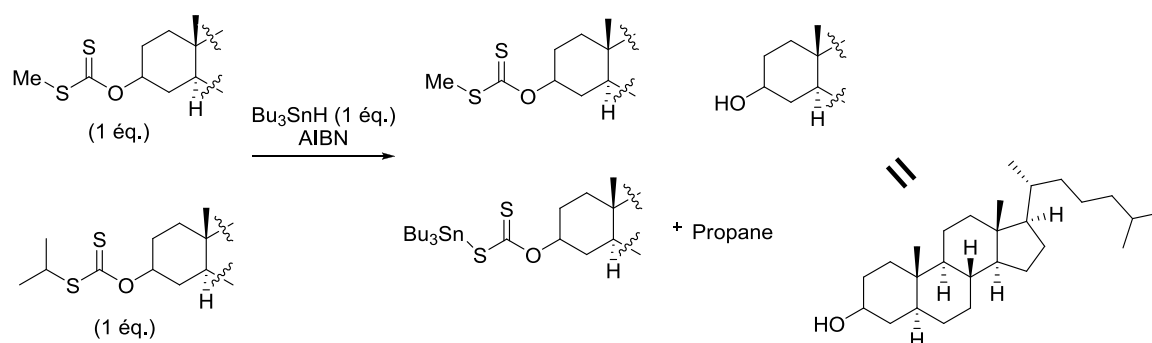


Schéma II-9 – Résultats de l'expérience menée par le Professeur Barton.

²⁷ Barton, D. H. R.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329.

De ces résultats expérimentaux, deux conclusions ont pu être tirées :

- L'addition du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ a bien eu lieu sur le thiocarbonyle, et non sur le soufre du sulfure mais de manière *rapide* et *réversible*.
- Pour des radicaux de stabilité équivalente (isopropyle et cholestanyle dans ce cas), la fragmentation du radical intermédiaire formé s'effectue préférentiellement du côté de la liaison C–S plutôt que vers la liaison C–O.

A l'exception du fait que la réaction d'addition du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ soit réversible, le mécanisme originel de Barton et McCombie s'avère correct. L'expérience menée a cependant été d'une importance capitale car elle a conduit à l'émergence d'une nouvelle facette de la chimie radicalaire : la chimie radicalaire des *S*-alkyl xanthates. En effet, d'un point de vue synthétique, le changement du radical stannylé de départ par un radical carboné amène à des constatations expérimentales très intéressantes (**Schéma II-10**).

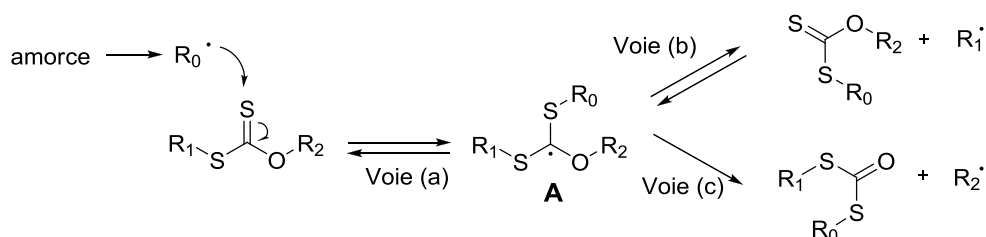


Schéma II-10 – Voies d'évolutions d'un radical carboné additionné sur un xanthate.

L'addition du radical R_0^\bullet , issu de l'amorce sur le thiocarbonyle radiphile conduit à la formation du radical tertiaire **A** qui dispose de trois voies d'évolution. Il peut fragmenter selon la liaison S– R_0 régénérant les réactifs de départ (voie (a)). La voie (b) correspond à une fragmentation selon la liaison S– R_1 , ce qui libère alors le radical R_1^\bullet . Une dernière possibilité consiste à rompre la liaison O– R_2 qui conduit à la formation du radical R_2^\bullet et d'un *S,S*-dithiocarbonate de manière irréversible (voie (c)).

En jouant sur la stabilité des différents radicaux R_0^\bullet , R_1^\bullet , R_2^\bullet , il est possible d'orienter la fragmentation en favorisant la voie (b). En choisissant des groupes carbonés R_2 et R_0 de type primaires, il est possible d'éliminer les voies (a) et (c) et donc de conduire

sélectivement à la formation du radical R_1^\bullet (voie (b)). C'est sur cette base qu'est fondée la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au laboratoire.

B. Mécanisme du transfert de xanthate

Expérimentalement, les xanthates sont généralement des *O*-éthyl-xanthates, R_2^\bullet est donc un radical éthyle primaire; l'amorce R_0^\bullet est quant à elle souvent un radical undécyle issu du DLP, également primaire. Le radical formé après initiation est par conséquent le radical R_1^\bullet , car plus stable que les radicaux R_0^\bullet et R_2^\bullet .

Comme l'illustre le mécanisme général des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthates (*Schéma II-11*), le produit d'addition est obtenu de manière efficace si et seulement si deux conditions sont remplies :

- le radical R_1^\bullet est plus stable que le radical Et^\bullet .
- le radical R_1^\bullet est plus stable que le radical R_{add}^\bullet .

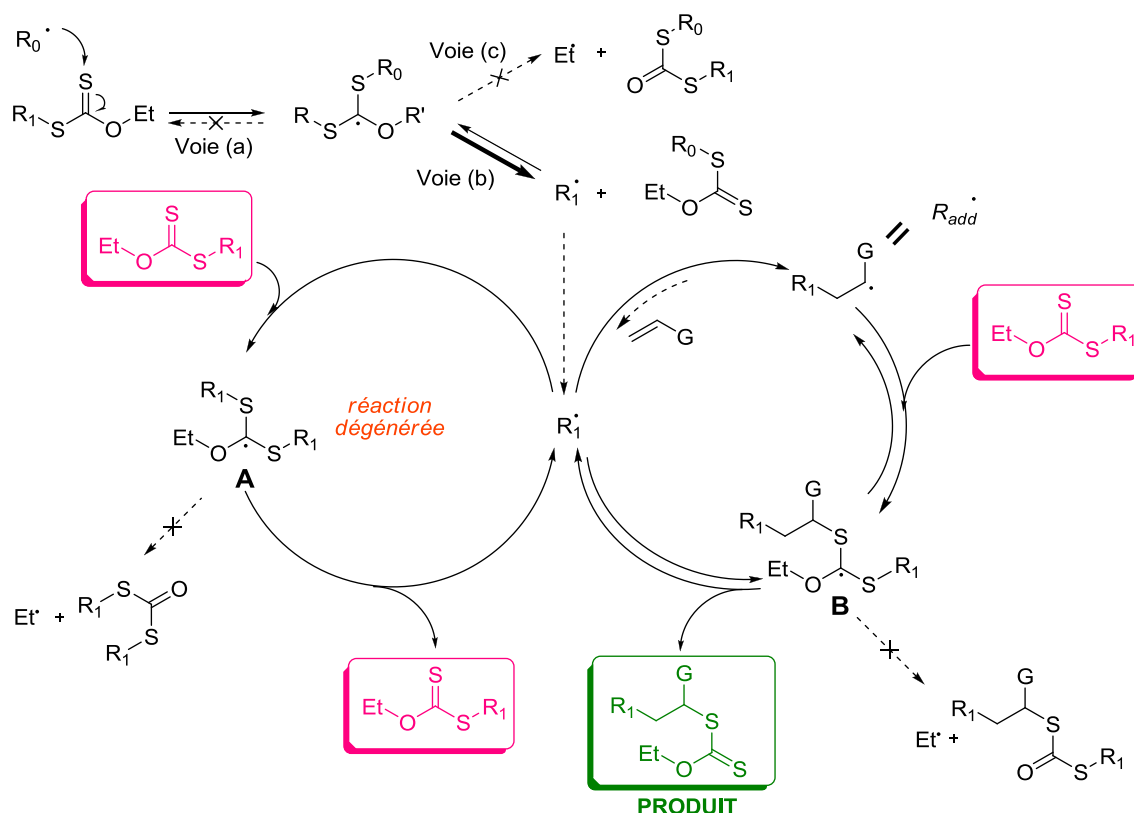


Schéma II-11 – Mécanisme général du transfert de xanthate.

Le radical R_1^\bullet peut en effet suivre deux voies d'évolution :

- Soit il réagit avec une molécule de xanthate de départ pour conduire au radical intermédiaire **A**. En raison de la symétrie de ce radical, et surtout à cause du radical Et^\bullet , trop haut en énergie, il ne peut que fragmenter en régénérant R_1^\bullet et le xanthate de départ. Cette réaction est dite *dégénérée*, elle permet d'allonger virtuellement la durée de vie du radical R_1^\bullet , en le stockant sous une forme d'un radical tertiaire stabilisé **A**, moins réactif. C'est la clé de la chimie radicalaire des xanthates. Le radical R_1^\bullet a ainsi le temps de réagir et de réaliser des transformations réputées difficiles en chimie radicalaire.
- Le radical R_1^\bullet peut également s'additionner de manière généralement irréversible sur une oléfine présente dans le milieu, pour former le radical adduit R_{add}^\bullet . L'addition de ce radical sur une molécule de xanthate de départ fournit un nouveau radical tertiaire **B**, qui peut alors fragmenter pour fournir R_1^\bullet , R_{add}^\bullet , ou Et^\bullet . Pour que le chaîne se propage efficacement il est donc nécessaire que le radical R_{add}^\bullet soit *moins stable* que le radical R_1^\bullet .

La réversibilité de l'addition du radical sur le thiocarbonyle du xanthate permet d'avoir une source de radicaux stockés sous la forme de radicaux tertiaires stabilisés peu réactifs (**A** et **B**). Cela permet alors de réguler les concentrations absolues et relatives des "radicaux actifs" dans le milieu et d'avoir un meilleur contrôle de la réaction en limitant les réactions parasites. C'est la raison pour laquelle il est possible d'effectuer des additions radicalaires en milieu très concentré, et en utilisant des oléfines non activées.

Au laboratoire, un intérêt tout particulier est consacré aux réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate car elles présentent de nombreux avantages, dont les principaux sont détaillés ci-après :

- L'absence d'hydruure de tributylétain est fortement appréciable pour une application en chimie pharmaceutique ainsi que pour l'impact environnemental.
- L'absence de réaction de compétition et la dégénérescence du système permettent de travailler dans des milieux concentrés et autorisent des réactions

radicalaires réputées difficiles (additions intermoléculaires, cyclisations sur des aromatiques, *etc.*), voire impossibles par d'autres méthodes.

- Les xanthates présentent une réactivité de l'ordre de grandeur des composés iodés vis-à-vis de l'addition d'un radical, mais ils sont thermiquement plus stables.
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles comme nous le montrerons dans la suite de ce chapitre.
- Le produit obtenu est à nouveau un xanthate et peut être mis à profit dans une nouvelle réaction radicalaire ou bien être modifiés en utilisant la vaste chimie du soufre.
- D'un point de vue économie d'atomes, tous les atomes du xanthate de départ se retrouvent sur le produit final.
- Expérimentalement, la réaction est par ailleurs très simple à mettre en œuvre, puisqu'il suffit de porter au reflux le mélange réactionnel et d'ajouter l'amorce radicalaire par petites fractions et à intervalles de temps réguliers.
- D'un point de vue pratique, les xanthates sont UV visibles et présentent des signaux caractéristiques en RMN.
- Contrairement à l'idée reçue, les xanthates ne possèdent pas d'odeur particulière, exceptée pour les membres de faible poids moléculaire qui présentent une certaine volatilité.

III. Les différentes voies d'accès aux xanthates

Comme nous l'avons préalablement signalé, le groupement éthyle est introduit sur l'oxygène afin d'empêcher une fragmentation selon la liaison C–O. Ce substituant est également choisi pour des raisons purement pratiques : le sel de potassium de l'acide *O*-éthyl-xanthique est commercial et bon marché. Il peut ainsi être remplacé par n'importe quel groupement primaire, ou aryle, tant qu'il n'interfère pas dans le processus radicalaire.

Selon la nature du xanthate désiré, six principales méthodes de synthèse des xanthates peuvent être utilisées (*Schéma II-12*) :

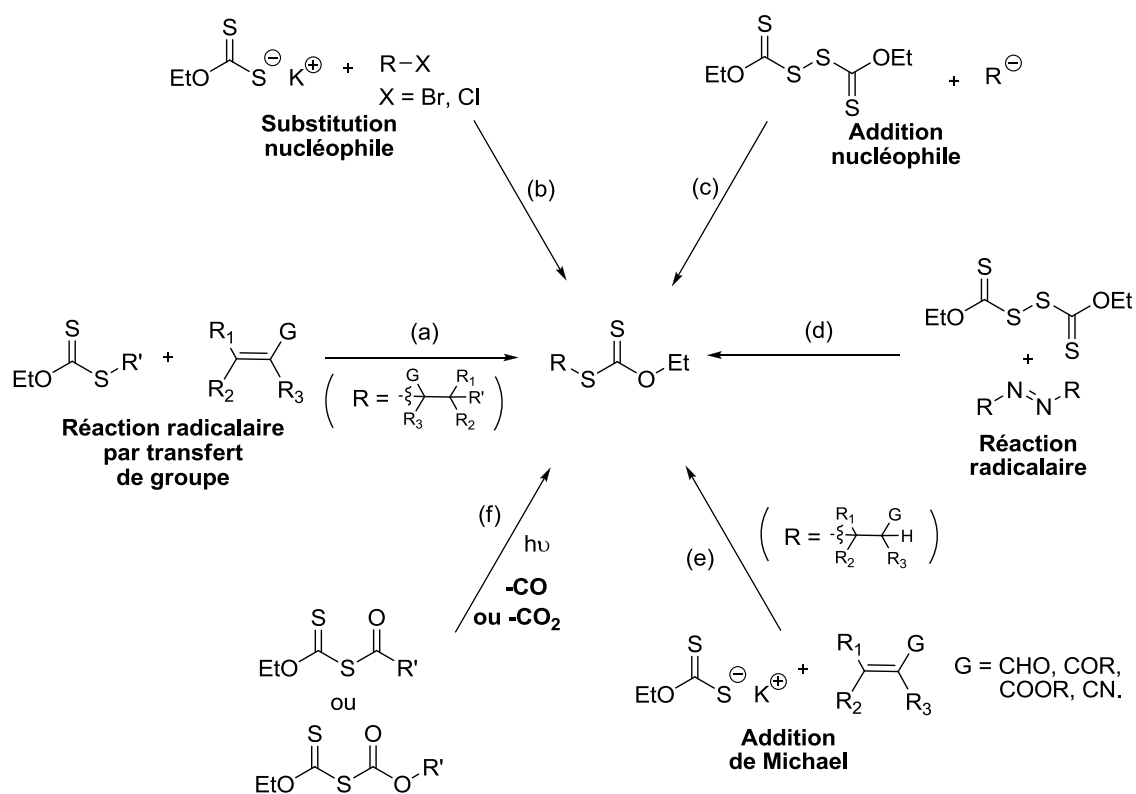


Schéma II-12 – Principales voies d'accès aux xanthates.

- (a) La méthode la plus générale pour former des xanthates variés est l'addition d'un xanthate sur une oléfine, selon le principe de transfert de groupe évoqué précédemment.
- (b) La méthode ionique la plus employée est la substitution nucléophile d'ordre 2 d'un groupe partant par le sel de potassium de l'acide xanthique. Cette méthode permet d'accéder aisément à des xanthates primaires ou secondaires, mais n'est pas applicable pour la synthèse de xanthates tertiaires.
- (c) Les xanthates peuvent aussi être préparés par addition nucléophile d'un carbanion sur le *bis*-xanthate.²⁸ Cette voie de synthèse est cependant limitée, d'une part, par la génération régiosélective d'un carbanion (en particulier pour les cétones) et d'autre part, par l'addition possible d'une seconde fonction xanthate dans le cas des carbanions primaires ou secondaires.

²⁸ Le *bis*-xanthate de formule $(\text{ROC}(\text{S})\text{S})_2$ est la forme dimérique du groupement xanthate, obtenue par oxydation du sel de potassium de l'acide xanthique par un oxydant doux comme l'iode. Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4750.

- (d) Des xanthates tertiaires sont également accessibles par une réaction radicalaire d'un composé de type azo sur le *bis*-xanthate. Cette méthode reste restreinte par la variété de composés azo disponibles.
- (e) L'addition 1,4 du *O*-éthyl xanthate de potassium sur un accepteur de Michael constitue une autre voie de synthèse des xanthates tertiaires. Elle nécessite cependant l'utilisation de milieux acides pour éviter la réaction de rétro-Michael, ce qui limite le nombre de substrats compatibles.
- (f) La photolyse des *S*-acyl xanthates conduit à la perte de monoxyde ou de dioxyde de carbone, ce qui permet d'accéder facilement à des xanthates tertiaires.

IV. Illustration du potentiel synthétique des xanthates

La chimie radicalaire des xanthates offre un large choix tant sur la variété de radicaux transférés auxquels elle donne accès que sur la diversité d'accepteurs de radicaux qui peuvent être utilisés.²⁹

Nous allons présenter dans la fin de ce chapitre les exemples les plus significatifs, afin d'illustrer les différentes possibilités offertes par la chimie radicalaire des xanthates.

Dans le but de faciliter la compréhension, la partie venant du xanthate sera colorée en rose, celle de l'oléfine en vert et les nouvelles liaisons formées seront représentées en orange.

²⁹ (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 519.

A. Additions radicalaires intermoléculaires

Un des atouts majeurs de la chimie radicalaire des xanthates réside dans la possibilité de générer des radicaux habituellement difficiles d'accès ou peu réactifs. Des radicaux de type trifluorométhyle,³⁰ par exemple, ou encore propargylique peuvent être aisément formés grâce aux xanthates correspondants (*Schéma II-13*).³¹

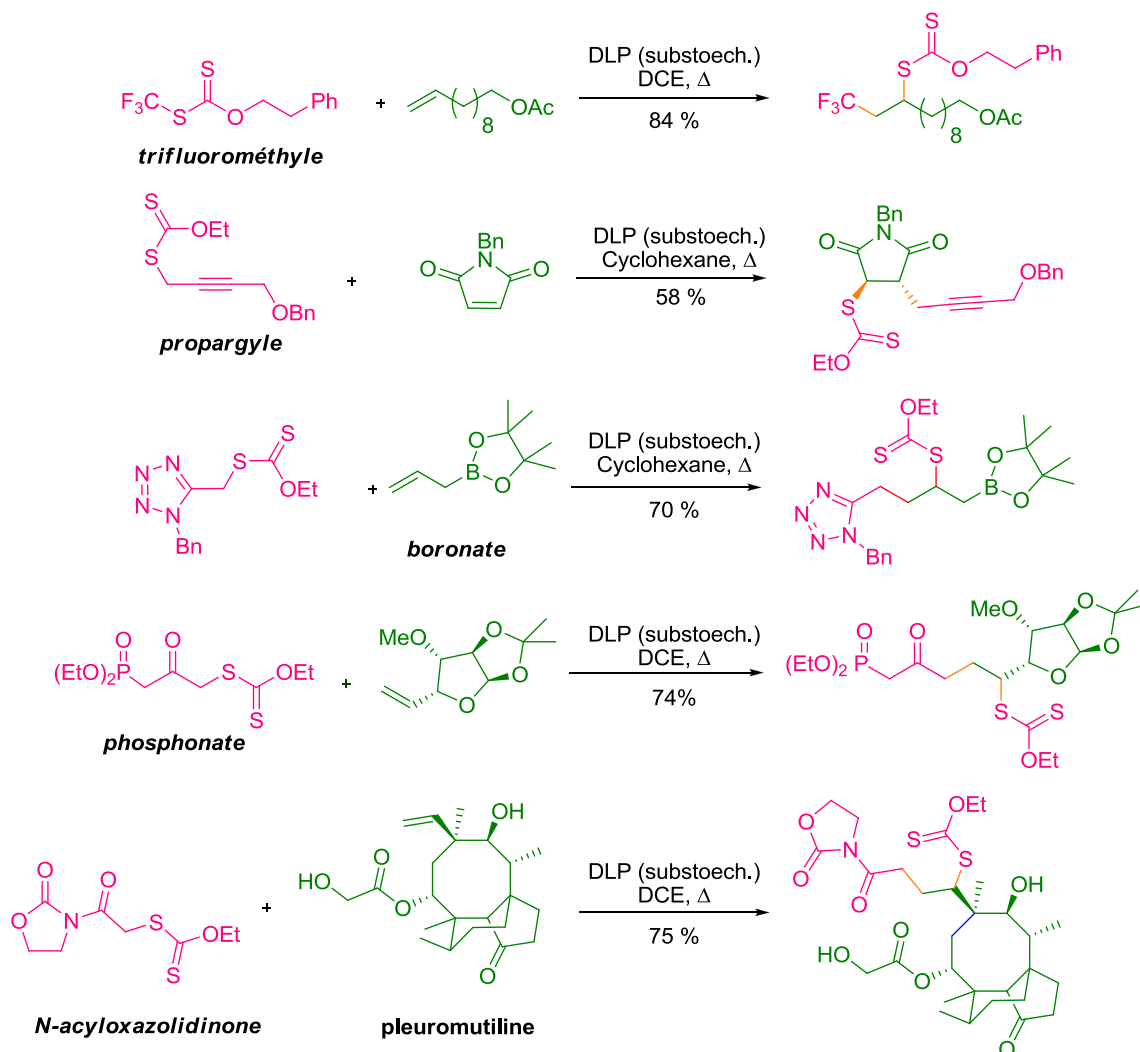


Schéma II-13 – Exemples d'additions radicalaires sur des oléfines originales.

³⁰ Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.

³¹ (a) Denieul, M. -P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (b) Boivin, J.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 113, 5874.

En comparaison avec la chimie radicalaire des organostannanes, l'addition radicalaire intermoléculaire peut intervenir sur des oléfines non-activées comme par exemple des oléfines comportant un boronate (troisième exemple du *Schéma II-15*).³²

L'addition radicalaire présente l'avantage d'être compatible avec de nombreuses fonctions chimiques telles que des phosphonates,³³ des oxazolidinones, des fonctions acides ou des alcools libres.³⁴ Elle peut donc être réalisée en fin de synthèse sur un composé possédant de nombreuses fonctionnalités. L'addition radicalaire du xanthate d'oxazolidinone sur la pleuromutiline a pu être effectuée en l'absence de tout groupement protecteur malgré la présence de différentes fonctions présentes sur l'oléfine (dernier exemple du *schéma II-13*).³³

En outre, la possibilité d'effectuer plusieurs additions successives confère à cette méthode une grande souplesse de fonctionnalisation. A partir du xanthate d'*isobutyronitrile*, il a été possible d'effectuer trois additions intermoléculaires à la suite « one pot » (*Schéma II-14*).³⁵

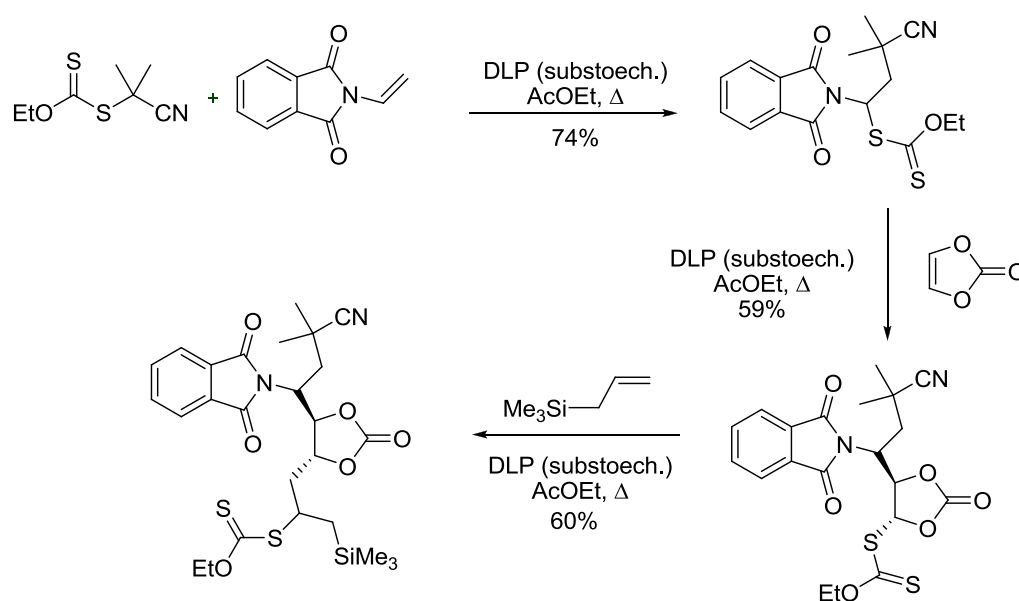


Schéma II-14 – Succession de trois additions radicalaires.

³² Lopez-Ruiz, H.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 2618.

³³ Corbet, M.; de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 253.

³⁴ Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312.

³⁵ Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656.

D'un point de vue synthétique, il est par exemple très facile de créer toute une large gamme d'amines primaires, grâce à l'utilisation de xanthates de *N*-méthyl-phthalimide (*Schéma II-15*).³⁶

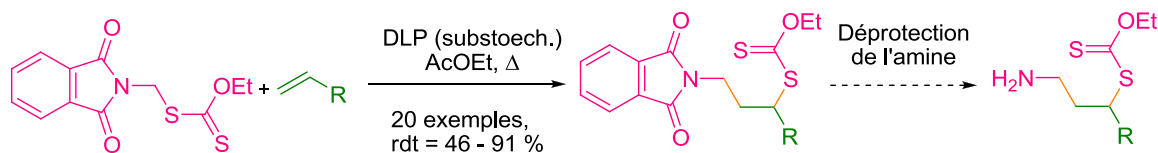
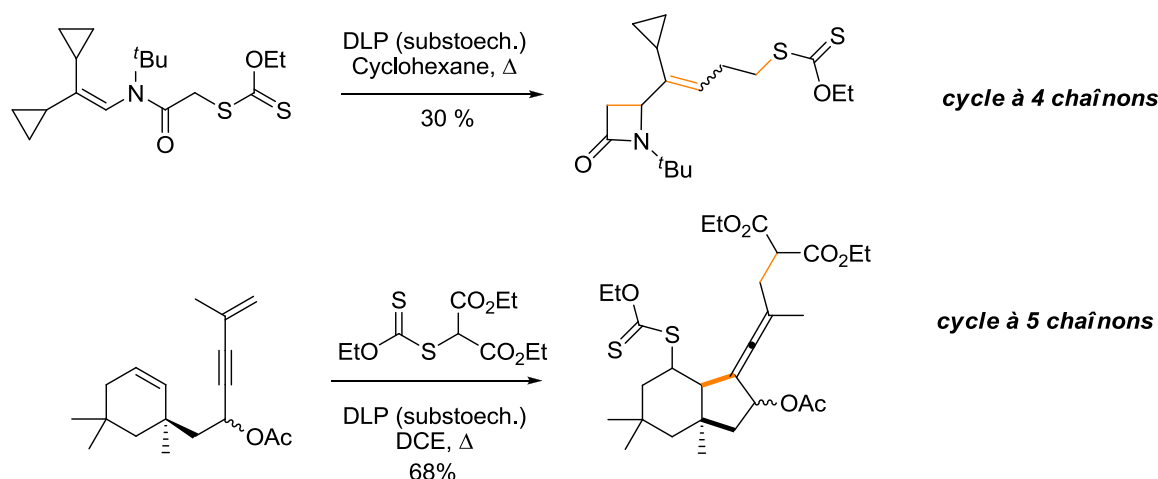


Schéma II-15 – Illustration du potentiel synthétique des xanthates.

B. Cyclisations sur des oléfines

Les additions radicalaires sur des oléfines peuvent également être réalisées de façon intramoléculaire. En dehors des cycles à cinq³⁷ ou six chaînons,³⁸ il est possible d'accéder à des cycles réputés difficiles d'accès comme des cycles à quatre,³⁹ sept,⁴⁰ ou même huit chaînons.⁴¹ Quelques exemples significatifs sont présentés sur le *Schéma II-16*.



³⁶ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3297.

³⁷ (a) Alamenda-Angulo, C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 913. (b) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495.

³⁸ Heng, R.; Zard, S.; Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3396.

³⁹ Saunier, J. B. *Thèse de doctorat* **1996**, Ecole Polytechnique.

⁴⁰ Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

⁴¹ Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.

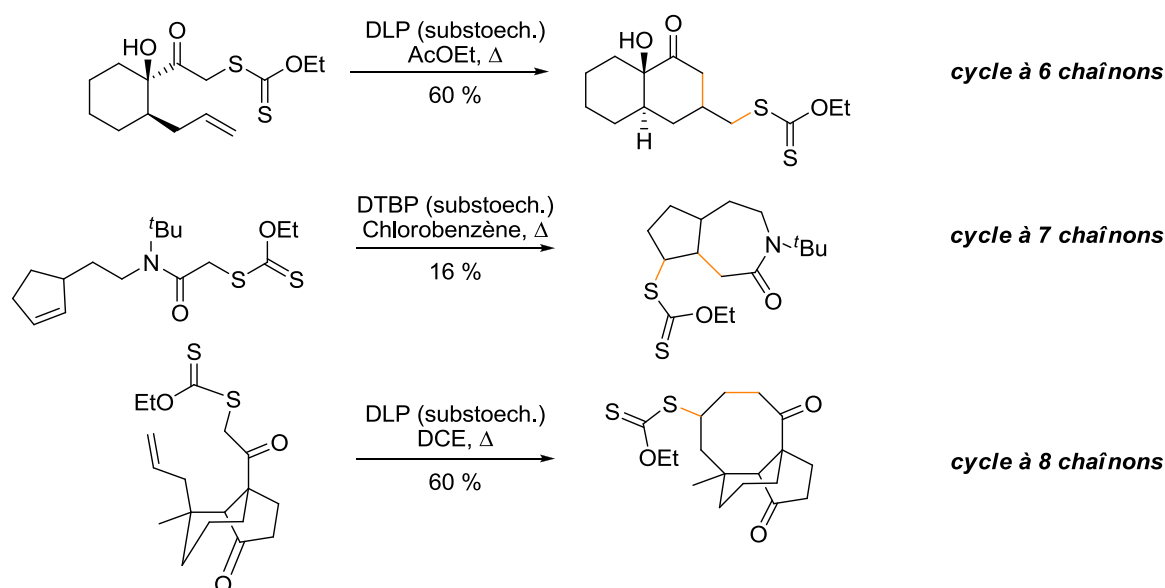


Schéma II-16 – Cyclisations originales.

C. Cyclisations sur un noyau aromatique

La chimie radicalaire des xanthates offre également la possibilité d'effectuer une cyclisation sur un noyau aromatique. Dans ce cas, la réaction s'effectue sans transfert de groupe. Une quantité stœchiométrique de peroxyde est alors nécessaire afin d'oxyder le radical intermédiaire **A**, obtenu après cyclisation sur l'aromatique, en carbocation **B** (Schéma II-17). La force motrice de la réaction réside dans l'aromaticité du cycle, régénérée par perte de proton pour former le cycle **C**.

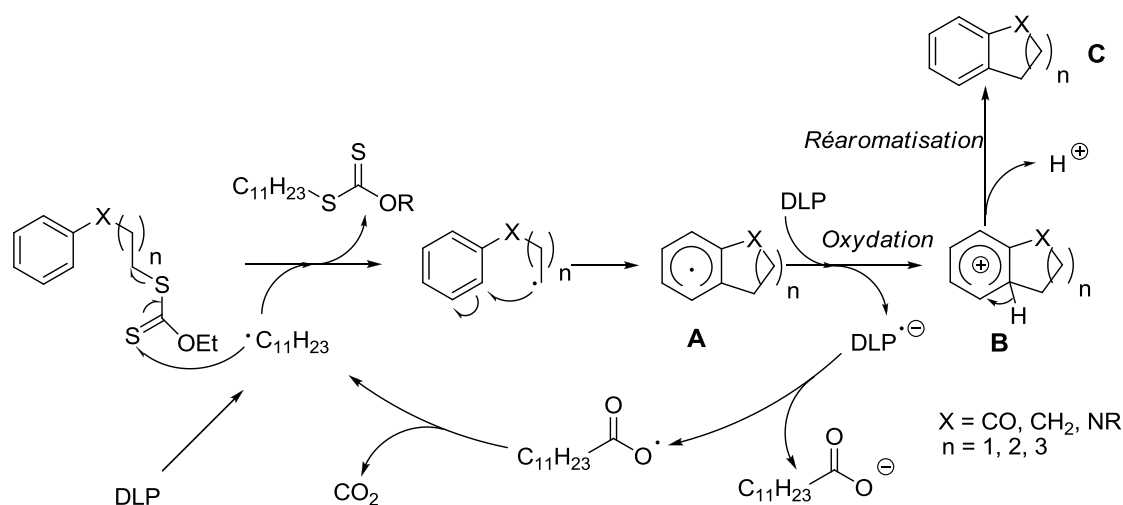


Schéma II-17 – Mécanisme de la cyclisation sur aromatique.

Ce type de cyclisation permet d'accéder à des structures variées, comme des indolines,⁴² des tétralones,⁴³ des benzazépinones,⁴⁴ des fluoroazaindoles,⁴⁵ des 2-aminotétralines,⁴⁶ des pyrimidinones (*Schéma II-18*).⁴⁷

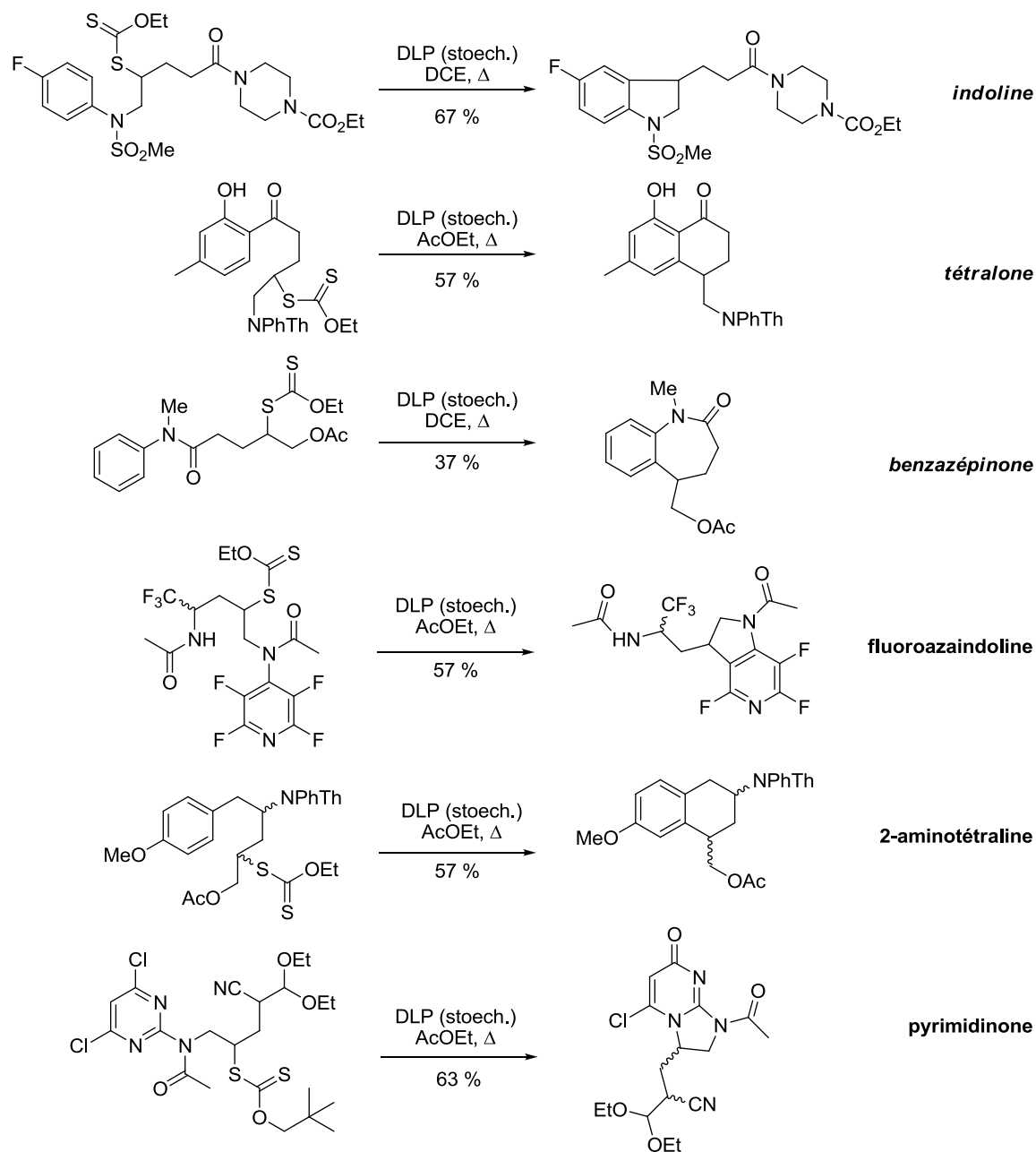


Schéma II-18 – Exemples de cyclisations radicalaires sur des noyaux aromatiques.

⁴² Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

⁴³ Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5148.

⁴⁴ Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 731.

⁴⁵ Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3426.

⁴⁶ Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3554.

⁴⁷ Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5784.

D. Réactions de type addition/fragmentation

Lors de l'addition d'un xanthate sur une oléfine, le radical adduit s'additionne sur une autre molécule de xanthate pour transférer ce groupe et propager la chaîne (**Schéma II-12**). Il est néanmoins possible de choisir l'oléfine à additionner de telle sorte que le radical nouvellement formé puisse effectuer une β -fragmentation, expulsant ainsi une nouvelle espèce radicalaire. Dans le cas où cette dernière est suffisamment réactive, alors elle pourra propager la chaîne radicalaire (directement ou indirectement après réarrangement) : c'est le cas des réactions d'allylation⁴⁸ ou de vinylation radicalaire utilisant des sulfones allyliques ou vinyliques (**Schéma II-19**).⁴⁹

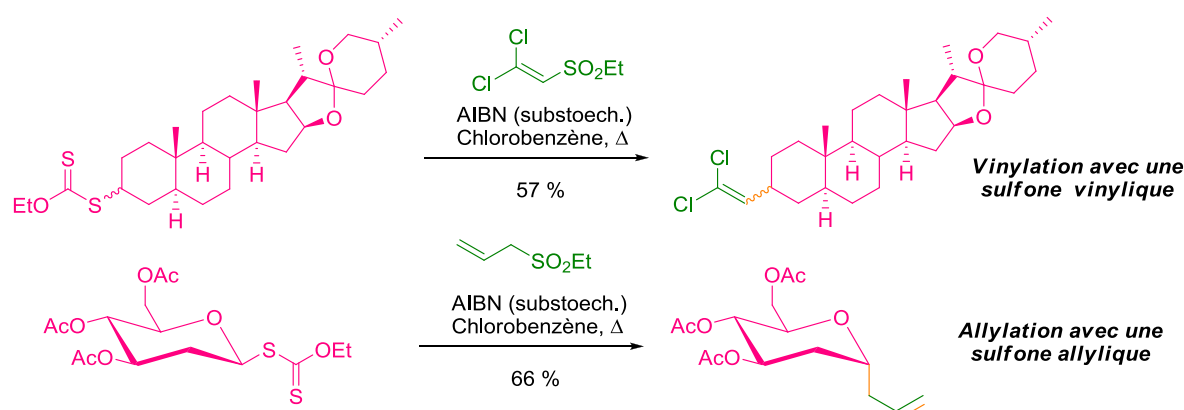


Schéma II-19 – Exemples de vinylation et d'allylation.

Il est aussi possible d'appliquer cette méthode à des époxydes vinyliques, dans des conditions très douces fondées sur le couple triéthylborane/oxygène comme initiateur, permettant d'accéder à des alcools allyliques.⁵⁰ (**Schéma II-20**).

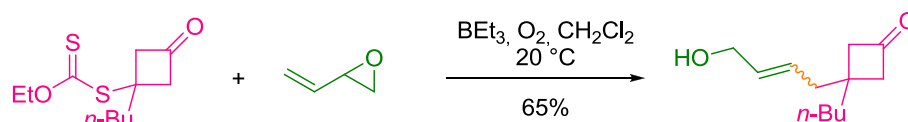


Schéma II-20 – Formation d'alcools allyliques.

⁴⁸ Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864.

⁴⁹ (a) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943. (b) Li, Z.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6973.

⁵⁰ Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6520.

Une autre méthode d'oléfination, à partir d'alcools allyliques *O*-(6-halopyridyl), permet d'accéder à des oléfines tri- ou tétrasubstituées, généralement difficiles d'accès (*Schéma II-21*).⁵¹ Dans ce cas, le radical pyridyloxy, issu de la fragmentation C–O, ne peut pas propager la chaîne et une quantité stœchiométrique de peroxyde est alors nécessaire pour obtenir une conversion totale.

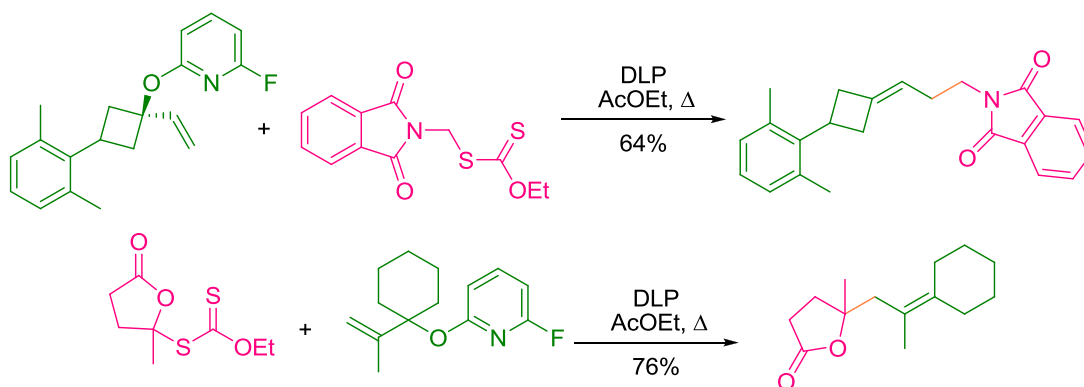


Schéma II-21 – Formation de doubles liaisons tri- et tétra-substituées par un mécanisme de type addition-fragmentation.

E. Transformations radicalaires du groupement xanthate

Plusieurs procédures radicalaires ont été développées dans le but de transformer le groupement xanthate sans former de nouvelles liaisons carbone-carbone.

Il est tout d'abord possible de le réduire, en utilisant le couple DLP/isopropanol⁵² ou encore le mélange $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{AIBN}$.⁵³ Des échanges xanthate-brome,⁵⁴ xanthate-azoture,⁵⁵ ou encore xanthate-sulfure⁵⁶ peuvent également être réalisés afin d'installer une fonction réactive en chimie ionique (*Schéma II-22*).

⁵¹ Charrier, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

⁵² Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9435.

⁵³ Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645.

⁵⁴ Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.

⁵⁵ Olivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

⁵⁶ Corbet, M.; Ferjančić, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579.

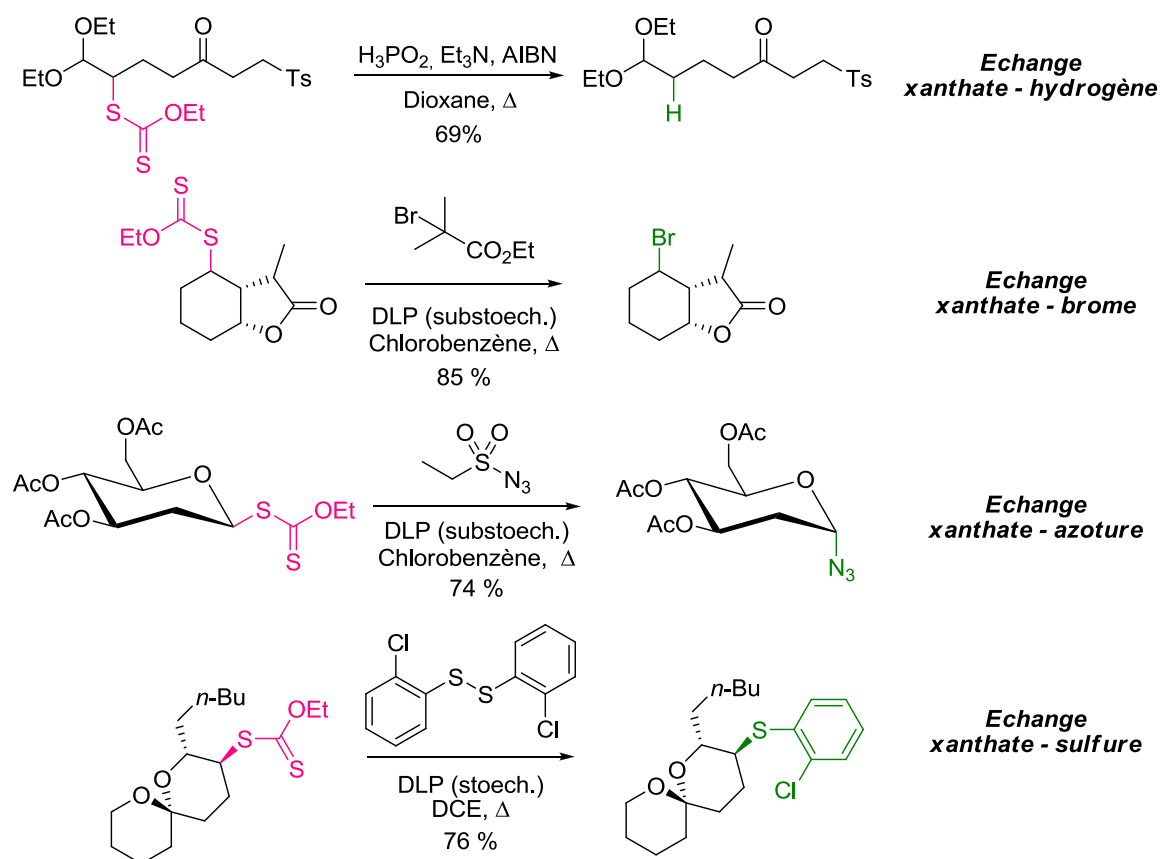


Schéma II-22 – Transformations de la fonction xanthate par voie radicalaire.

F. Applications en synthèse totale

Afin d'apprécier tout le potentiel synthétique de la chimie des xanthates, celle-ci a été appliquée à la synthèse totale de produits naturels.

La synthèse formelle de la mersicarpine, basée sur une cascade radicalaire d'addition/cyclisation sur aromatique a ainsi pu être réalisée au laboratoire (*Schéma II-23*). Notons que la dernière étape a été optimisée en ajoutant au brut de la cyclisation du dioxyde de manganèse, permettant l'aromatisation du composé réduit prématurément dans la dismutation du radical intermédiaire.

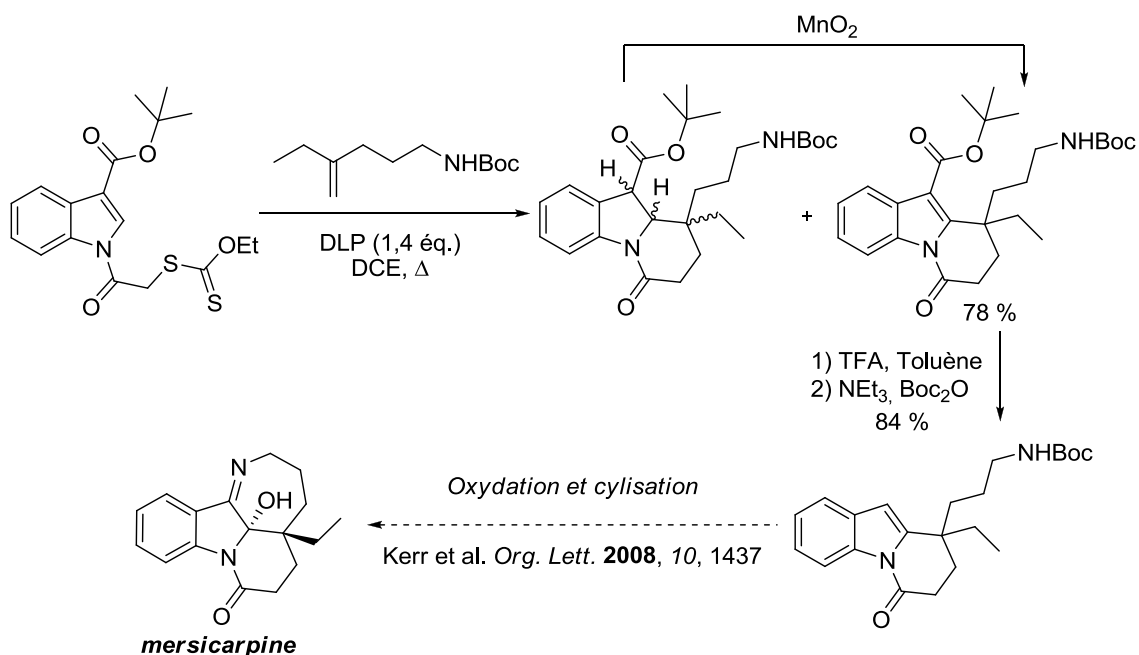


Schéma II-23 – Synthèse totale de la mersicarpine.

La richesse de la chimie radicalaire a également été mise en exergue au travers de la synthèse de la (\pm)-matrine (Schéma II-24).⁵⁷ La succession d'une addition radicalaire intermoléculaire et d'une étape de cyclisation réductrice dans l'*isopropanol* a permis d'obtenir efficacement le squelette tétracyclique de la matrine.

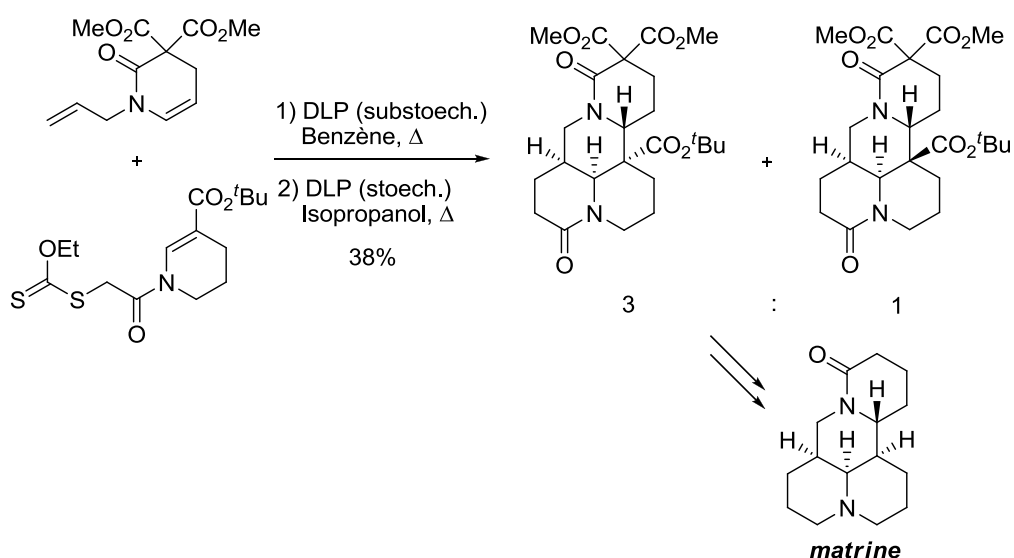


Schéma II-24 – Etape-clé de la synthèse totale de la matrine.

⁵⁷ Boiteau, L.; Boivin, L.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128.

Conclusion

Une expérience réalisée dans le but de déterminer le mécanisme de la réaction de désoxygénation de Barton-McCombie a finalement conduit à la naissance d'un nouveau domaine de la chimie radicalaire: la chimie par transfert du groupement xanthate. Depuis cette découverte, des applications diverses et variées ont été développées. Les nombreux exemples présentés dans ce chapitre démontrent tout le potentiel synthétique de cette chimie qui constitue une nouvelle méthode très efficace pour former des liaisons carbone-carbone de manière intra- ou intermoléculaire.

Au cours de ces travaux de thèse, l'ensemble des grands types de transformations radicalaires présentées a été utilisé. Le prochain chapitre sera consacré au développement d'une méthode originale pour construire une classe de structures difficiles d'accès, les α -céto carbinols vinyliques. Cette approche fera intervenir une *addition intermoléculaire* de différents xanthates sur *l'éthyl sulfure vinylique*.

PARTIE II

Chapitre III

Synthèse d'Alpha Céto Carbinols Vinyliques

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

An Approach to α -Keto Vinyl Carbinols

Braun, M.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 776.

Introduction

Le motif α -céto carbinol vinylique possède trois fonctionnalités différentes : une cétone, un alcool tertiaire et une double liaison. Celles-ci, prises chacune séparément présentent déjà un fort potentiel synthétique. La combinaison de ces fonctions, comme l'illustre le *schéma III-1* permet d'accéder à des structures variées telles que des cétones 1,4,⁵⁸ des pyroles,⁵⁹ des énones trisubstituées,⁶⁰ ou des tétrahydrofuranes fonctionnalisés.⁶¹

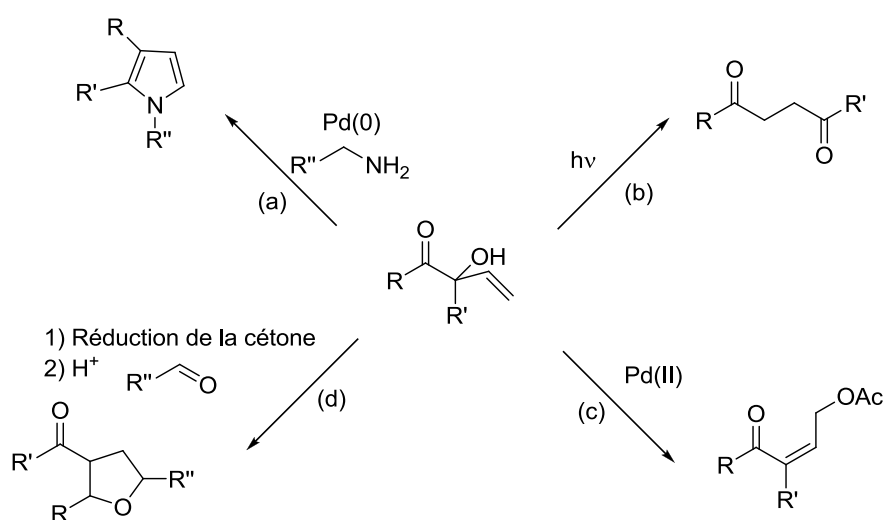


Schéma III-1 – Exploitation du motif α -céto carbinol vinylique.

Ce motif polyfonctionnel est particulièrement difficile d'accès et les voies de synthèse existantes qui seront décrites dans la suite de ce chapitre, sont en outre généralement peu élégantes ou peu généralisables. Nous allons donc chercher à mettre au point un nouveau moyen d'accès au motif α -céto carbinol vinylique fondé sur la chimie des xanthates. Plus précisément, cette méthode s'appuyera sur une addition intermoléculaire d'un xanthate sur une oléfine non activée, soufrée, jusqu'à présent inutilisée dans le rôle d'accepteur radicalaire.

⁵⁸ Hancock, K. G.; Wylie, P. L.; Lau, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1149.

⁵⁹ Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2741.

⁶⁰ Stone, G. B.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4614.

⁶¹ Brown, M. J.; Harrison, T.; Herrinton, P. M.; Hopkins, M. H.; Hutchinson, K. D.; Overman, L. E.; Mishra, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5365.

I. Présentation du problème

A. Voies de synthèse existantes

Dans le cas d'une molécule symétrique, le motif α -céto carbinol peut être facilement installé par l'addition d'un équivalent de bromure de vinylmagnésium ou vinylolithium sur une α -dicétone (**Schéma III-2**).

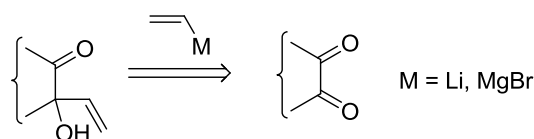


Schéma III-2 – Obtention du motif α -céto carbinol vinylique dans le cas d'une molécule symétrique.

Dans le cas de molécules non symétriques, il est nécessaire de passer par une étape de monoprotection sélective (**Schéma III-3**).⁶² Cette méthode, bien qu'efficace est limitée par la variété de α -dicétones disponibles et la régiosélectivité de la monoprotection.

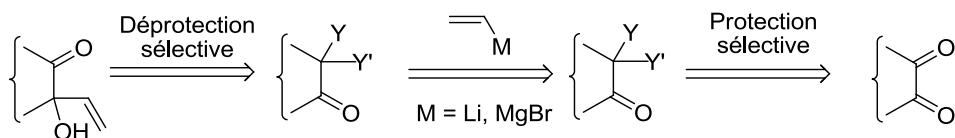


Schéma III-3 – Méthode générale pour obtenir le motif α -céto vinyl carbinol.

Il est également possible d'effectuer l'« umpolung » (inversion de polarité) d'une des cétones (par exemple sous la forme dithiane) et d'effectuer l'addition-1,2 sur la fonction cétone non protégée pour obtenir le motif désiré (**Schéma III-4**).⁶³

⁶² (a) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3237. (b) Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascarenas, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1181. (c) Brown, M. J.; Harrison, T.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5378. (d) Fugisawa, T.; Watanabe, M.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1984**, 2055. (e) Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2741. (f) Maignan, C.; Rouessac, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1454. (g) Leriverend, P.; Conia, J.-M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1040.

⁶³ (a) Hancock, K. G.; Wylie, P. L.; Lau, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1149. (b) Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Yang, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5937.

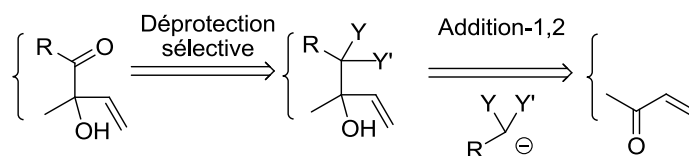


Schéma III-4 – Méthode usuelle pour obtenir le motif α -céto carbinol vinylique.

Une alternative consiste à faire réagir des esters aliphatiques ou aromatiques avec le carbénoïde *gem*-chloro(méthyl)allyllithium (**Schéma III-5**). Cette méthode nécessite néanmoins un contrôle scrupuleux des conditions réactionnelles (température et conditions anhydres).⁶⁴

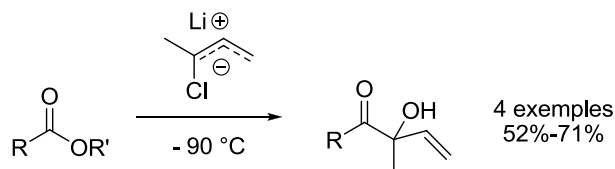


Schéma III-5 – Addition du *gem*-chloro(méthyl)allyllithium sur un ester.

Des agrandissements de cycle peuvent également être utilisés pour installer le motif désiré. L'addition du lithien dérivé du 1-méthoxy-1,2-propadiène sur une cyclobuténone permet d'installer un motif méthoxyallène (**Schéma III-6**). En présence d'acide trifluoroacétique, l'énone alors obtenue se réarrange pour former le cycle à cinq chaînons thermodynamiquement plus stable. Cette méthode a pu être appliquée à des cyclobuténones diversement substituées, elle est toutefois limitée à la construction de cycles à cinq chaînons.⁶⁵

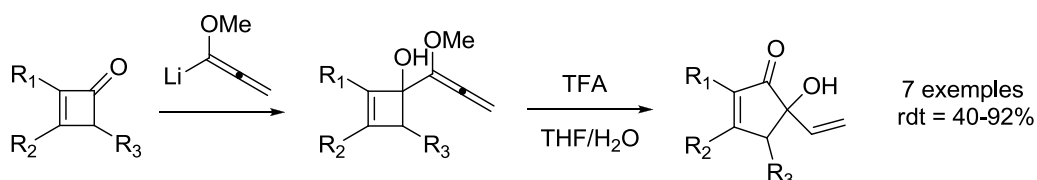


Schéma III-6 – Installation du motif α -céto carbinol vinylique par agrandissement d'un cycle à quatre chaînons.

⁶⁴ Mauze, B.; Doucoure, A.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 215, 1.

⁶⁵ Stone, G. B.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4614.

Une version énantiosélective basée sur réarrangement de type Wagner-Meerwein catalysée au palladium a récemment été développée par Trost (**Schéma III-7**).⁶⁶ Elle permet à d'installer efficacement le motif α -hydroxycétone avec d'excellents excès énantiomériques et d'excellents rendements.

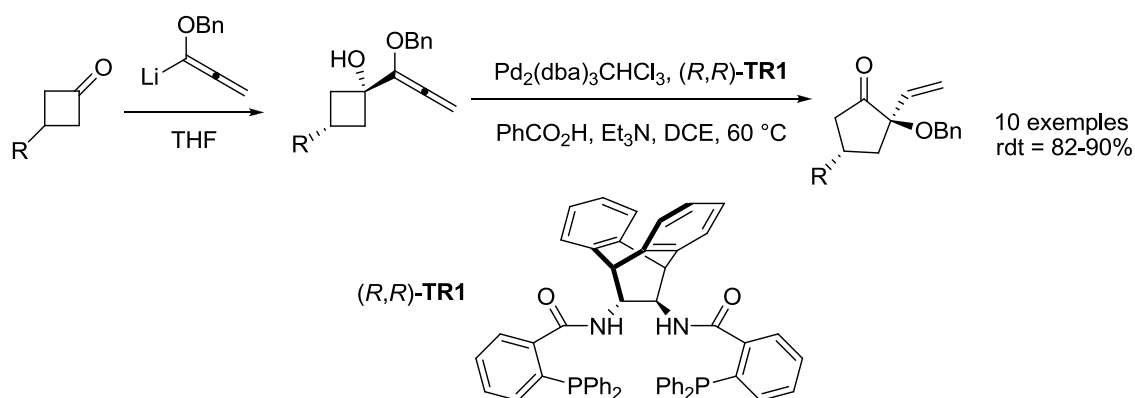


Schéma III-7 – Réarrangement de type Wagner-Meerwein catalysée au palladium.

Il est également possible d'installer le motif désiré par agrandissement d'un cycle à cinq chaînons (**Schéma III-8**).⁶⁷ Tout comme dans un exemple précédent, une cétone cyclique est transformée en un motif α -hydroxy énone. En présence d'une phosphine, un catalyseur de Pd(0) permet d'obtenir le motif α -céto carbinol vinylique. De nouveau, cette méthode n'est pas générale car, à l'heure actuelle, elle n'a pu être appliquée qu'à la formation de cycles à six chaînons.

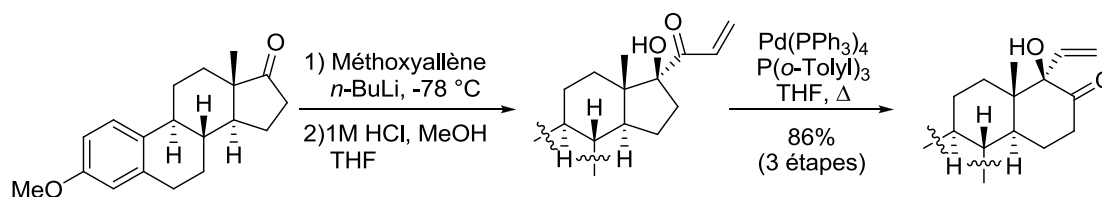


Schéma III-8 – Installation du motif α -hydroxycétone catalysée par un complexe de palladium (0).

⁶⁶ Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231.

⁶⁷ Nagao, Y.; Tanaka, S.; Ueki, A.; Kumazawa, M.; Goto, S.; Ooi, S.; Sano, S.; Shiro, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2133.

La dernière méthode rapportée dans la littérature consiste à effectuer une addition-1,2 d'un chlorure d'acylzirconocène sur une énone catalysée par un complexe de palladium(II) (**Schéma III-9**).⁶⁸ Cependant, dans le cas où $R_2 = R_3 = R_4 = H$, un mélange de produits résultants d'une réaction d'addition-1,2 et -1,4 est obtenu. Cette méthode possède de plus l'inconvénient d'utiliser une quantité stœchiométrique de zirconium.

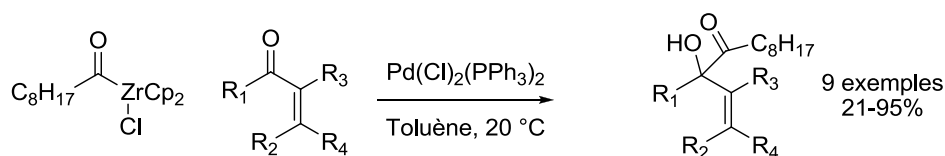


Schéma III-9 – Installation du motif α -céto vinyl carbinol à partir d'un chlorure d'acylzirconocène.

En résumé, la stratégie synthétique la plus générale existante pour accéder au motif α -céto carbinol vinylique est l'addition de bromure de vinylmagnésium sur une dicétone. Elle souffre cependant du faible nombre de voies d'accès aux 1,2-dicétones et du problème de régiosélectivité de l'addition. Nous allons proposer, dans la suite de chapitre, une méthode de synthèse originale de ce motif utilisant la chimie des xanthates.

B. Analyse rétrosynthétique proposée

La rétrosynthèse envisagée pour accéder au motif α -céto carbinol vinylique est présentée sur le **Schéma III-10**. L'alcool allylique **VIII-1** pourrait être installé grâce à un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans à partir du sulfoxyde allylique ou vinylique correspondant **III-2** obtenu suite à une oxydation du sulfure **III-3**. Ce dernier serait synthétisé en effectuant une élimination sélective de la fonction xanthate du composé **III-4**. Une simple addition radicalaire du α -céto-xanthate **III-6** sur l'oléfine non activée **III-5** permettrait d'accéder au dérivé soufré **III-4**.

⁶⁸ Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8141.

Une large gamme d' α -céto-xanthates étant disponible au laboratoire, cette voie de synthèse permettrait donc d'accéder à une variété importante d' α -céto carbinols vinyliques.

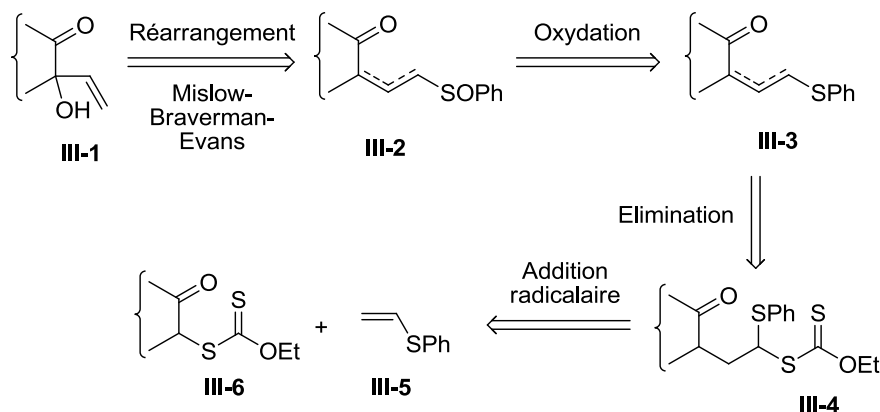
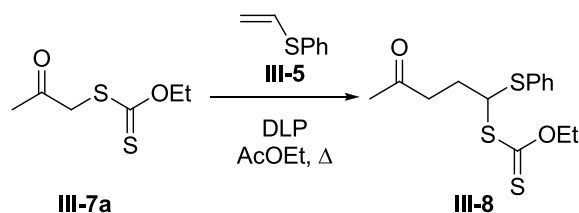


Schéma III-10 - Rétrosynthèse d'accès au motif α -céto carbinol vinylique.

II. Addition radicalaire intermoléculaire

A. Réarrangement néophile

Une première tentative d'addition du xanthate dérivé de la cétone **III-7a** sur le phényl sulfure vinylique **III-5** a été réalisée au reflux de l'acétate d'éthyle en utilisant le DLP comme initiateur radicalaire, conditions classiques d'addition radicalaire utilisées au laboratoire (*Schéma III-11*).



*Schéma III-11 – Tentative d'addition du xanthate **III-7a** sur l'oléfine **III-5**.*

L'addition radicalaire s'est révélée particulièrement lente. Le spectre de la RMN ^1H du brut réactionnel montrait que le produit désiré **III-8** s'était bien formé, cependant, après des ajouts de quantités quasi stœchiométriques d'initiateur radicalaire, il a été impossible d'arriver à une conversion complète du xanthate **III-7a**.

Un réarrangement néophile pourrait être à l'origine de cette conversion incomplète (*Schéma III-12*).⁶⁹

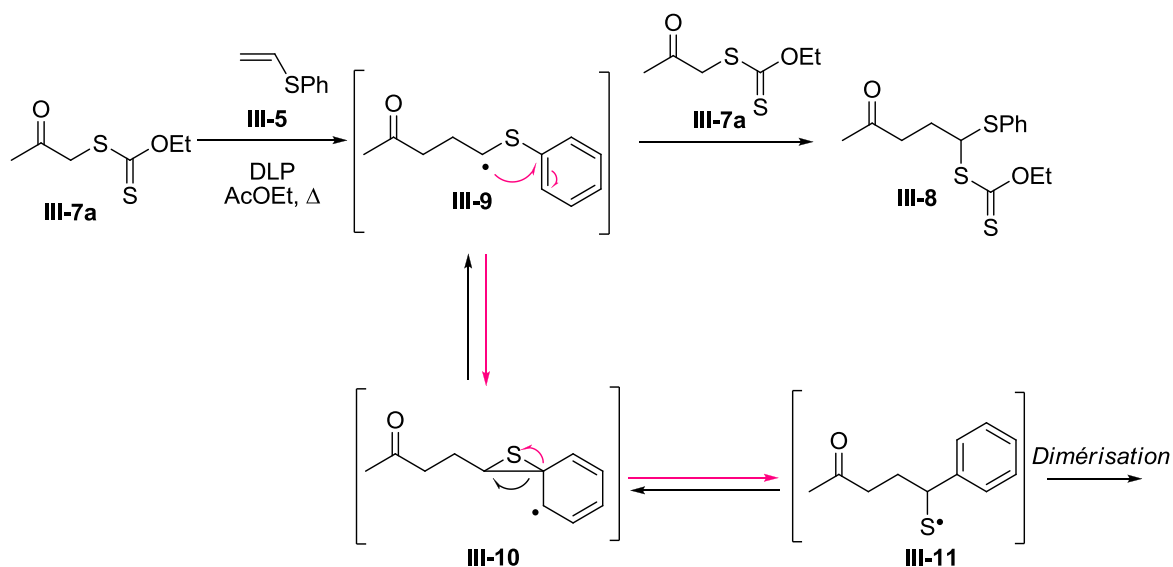
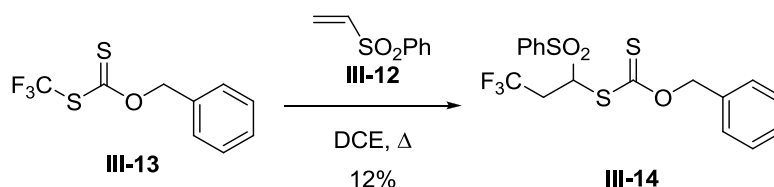


Schéma III-12 – Réarrangement néophile.

Le radical adduit **III-9** peut en effet suivre deux voies distinctes. La première conduit à la formation du produit désiré **III-8**. Le radical **III-9** peut également s'additionner de manière réversible sur le noyau aromatique pour former le radical **III-10**. Ce dernier peut alors fragmenter selon la voie en rose pour conduire à la formation d'un radical thiyle **III-11**. Ce radical est incapable de propager la chaîne et peut être impliqué dans différentes réactions secondaires, ce qui a pour conséquence la rupture de la chaîne radicalaire.

⁶⁹ (a) Studer, A. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Vol. 2, pp 62-80. (b) Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649.

Il est important de noter qu'un faible rendement avait également été obtenu lors de l'addition du xanthate **III-13** sur la phényl sulfone vinylique **III-12** (*Schéma III-13*).⁷⁰ Ce résultat décevant pourrait s'expliquer par la formation d'un radical allylique stabilisé suite à la perte de dioxyde de soufre après le réarrangement néophile.



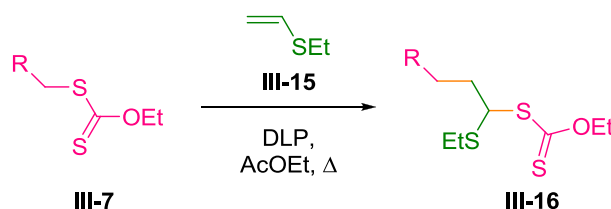
*Schéma III-13 – Addition du xanthate **III-13** sur la phényl sulfone vinylique **III-12**.*

Afin d'éviter cette réaction parasite, nous avons donc décidé de changer l'oléfine d'addition en utilisant l'éthyl sulfure vinylique **III-15**. Ce changement de l'oléfine ne modifie en rien le plan rétrosynthétique envisagé. Cette oléfine présente l'avantage d'être commerciale et suffisamment volatile pour que l'excès qui n'a pas réagi puisse être évaporé ($t_{eb} = 91-92\text{ }^{\circ}\text{C}$).

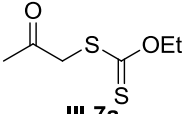
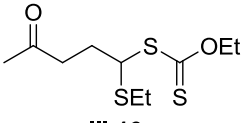
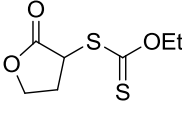
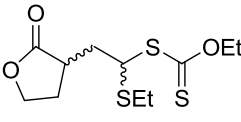
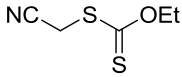
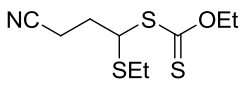
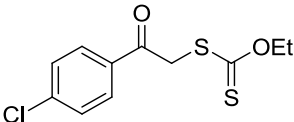
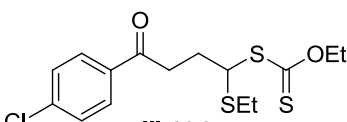
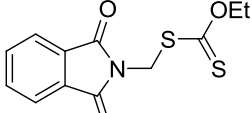
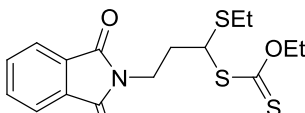
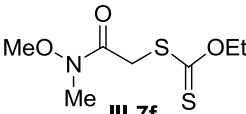
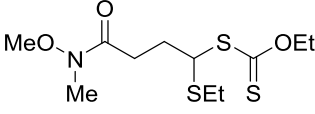
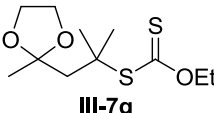
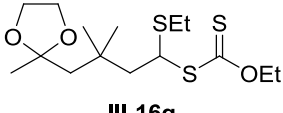
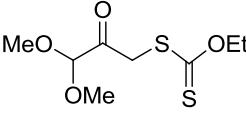
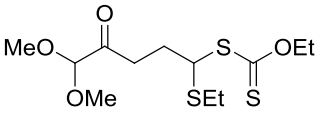
B. Addition radicalaire sur l'éthyl sulfure vinylique

Dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, une addition radicalaire de l'oléfine **III-15** sur le xanthate **III-7a** a été réalisée. A notre grand plaisir, le produit adduit **III-16a** a été isolé avec un très bon rendement de 81% après conversion complète du xanthate **III-7a** (*Tableau III-1*).

L'addition radicalaire a pu être réalisée avec des rendements moyens à excellents sur une quinzaine d'exemples en faisant varier la nature du xanthate **III-7**.



⁷⁰ (a) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069. (b) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (c) Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 308.

	Xanthate de départ (III-7)	Produit d'addition (III-16)	Rdt
a	 III-7a	 III-16a	81%
b	 III-7b	 III-16b	88%
c	 III-7c	 III-16c	87 %
d	 III-7d	 III-16d	90%
e	 III-7e	 III-16e	81%
f	 III-7f	 III-16f	85%
g	 III-7g	 III-16g	52% (74%) ⁷¹
h	 III-7h	 III-16h	76%

⁷¹ Rendement corrigé sur la quantité de xanthate de départ récupéré.

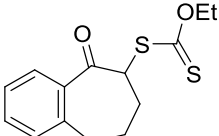
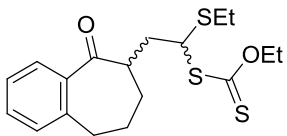
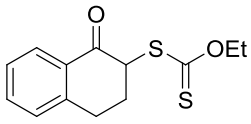
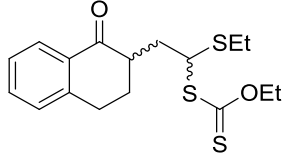
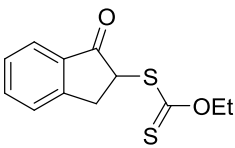
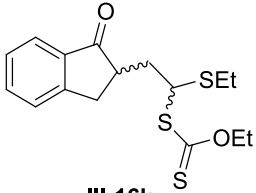
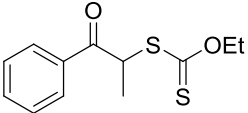
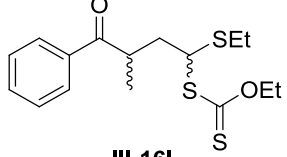
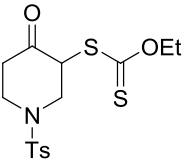
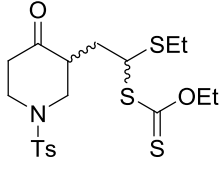
i	 III-7i	 III-16i	88%
j	 III-7j	 III-16j	91%
k	 III-7k	 III-16k	89%
l	 III-7l	 III-16l	94%
m	 III-7m	 III-16m	80%

Tableau III-1 – Additions radicalaires sur l'éthyl sulfure vinylique.

Des fonctionnalités clés en chimie organique et variées sont tolérées par le processus d'addition. Une large gamme de fonctions a ainsi pu être installée parmi lesquelles des cétones (entrées **a**, **i**, **j**, **k**, **l**, **m**), des lactones (entrée **b**), des nitriles (entrée **c**), des cétones ou aldéhydes masqués (entrées **g** et **h**) ou encore des amides de Weinreb (entrée **f**).

Des séquences réactionnelles faisant intervenir deux additions radicalaires successives ont pu aussi être réalisées avec succès afin d'accéder à des structures complexes.

L'addition du xanthate **III-7c** sur le *N*-vinylphthalimide a conduit à l'adduit **III-7m**, qui à son tour a pu être additionné à l'éthyl sulfure vinylique pour donner le produit **III-16n** avec un très bon rendement de 89% (*Schéma III-14*).⁷²

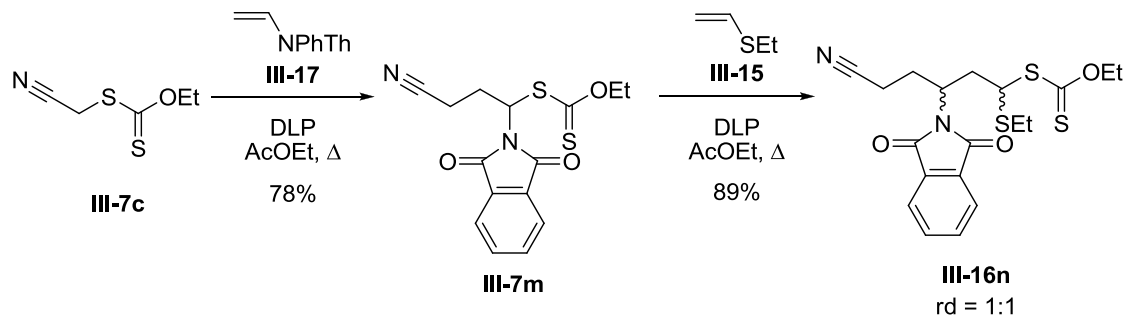


Schéma III-14 – Additions successives sur le N-vinylphthalimide et sur l'éthyl sulfure vinylique.

De la même façon, il a été possible d'effectuer une addition du xanthate **III-7e** sur le *N*-phénylmaléimide pour obtenir le xanthate adduit **III-7o** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Ce dernier a été par la suite engagé dans une deuxième addition radicalaire en utilisant l'oléfine **III-15** afin d'obtenir le xanthate **III-16o** sous la forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères avec un rendement moyen de 56% (*Schéma III-15*).

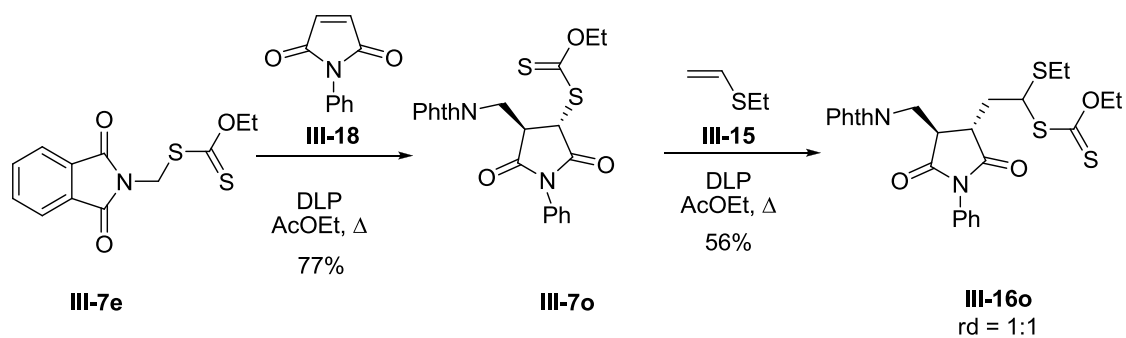


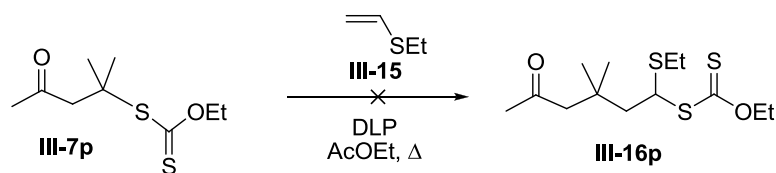
Schéma III-15 – Additions successives sur le N-phénylmaléimide et sur l'éthyl sulfure vinylique.

⁷² Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656.

C. Limites de la réaction radicalaire

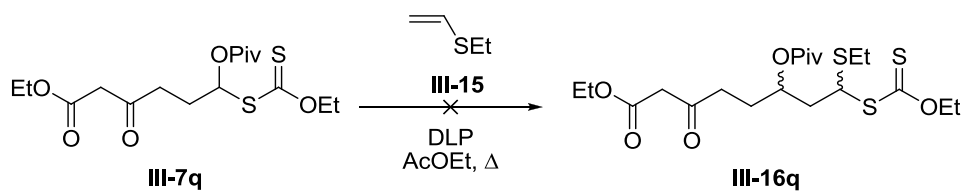
Durant l'étude de l'addition radicalaire avec l'oléfine **III-15**, nous avons pu par ailleurs constater les limites de cette réaction.

La réaction d'addition du xanthate **III-7p** sur l'oléfine **III-15** s'est ainsi montrée infructueuse (*Schéma III-16*). Après l'addition de 40 mol% de DLP, aucune conversion du xanthate **III-7p** n'a pas été observée. Pour remédier à ce problème, la fonction carbonyle du xanthate **III-7p** a été transformée en dioxolane **III-7g** (*Tableau III-1*). La protection de la cétone **III-7p** permet d'éviter une possible élimination du groupement xanthate sous forme d'acide xanthique, molécule inhibitrice de réaction radicalaire.



*Schéma III-16 – Echec d'addition du xanthate **III-7p** sur l'oléfine **III-15**.*

Une tentative d'addition a également été réalisée avec le xanthate **III-7q** (*Schéma III-17*). Malheureusement, seul le xanthate de départ a pu être isolé. L'échec de la réaction est dû au fait que le radical généré à partir du xanthate **III-7q** possède un caractère nucléophile et que l'oléfine **III-15** est riche en électrons.



*Schéma III-17 – Tentative d'addition du xanthate **III-7q** sur l'éthyl sulfure vinylique **III-15**.*

Un essai de cyclisation radicalaire a également été effectué avec le xanthate **III-16d** (*Schéma III-18*). De manière décevante, uniquement le produit issu de l'oxydation du radical et de l'attaque par $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{CO}_2^-$ a été obtenu.

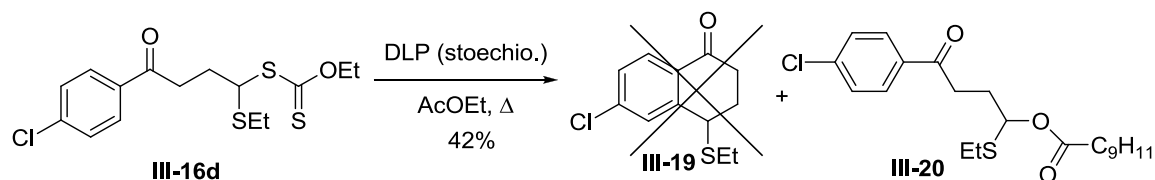


Schéma III-18 – Tentative de cyclisation du xanthate **III-16d**.

Dans le but de synthétiser des molécules polyfonctionnalisées, nous avons cherché à effectuer une deuxième addition radicalaire après avoir réalisée celle sur l'oléfine **III-15**. Un premier essai a été entrepris en utilisant l'acétate d'allyle sur le xanthate **III-16b**, malheureusement aucun produit d'addition **III-22** n'a pu être isolé (**Schéma III-19**).

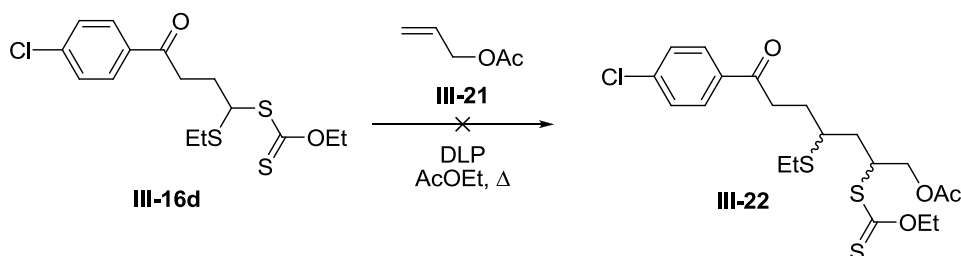


Schéma III-19 – Tentative d'addition du xanthate **III-16d** sur l'allyl acétate.

Afin de générer un radical à caractère électrophile, il a été envisagé d'oxyder sélectivement le soufre du groupement thioéthoxy. Une oxydation utilisant du periodate de sodium a permis d'obtenir le sulfoxyde **III-23** de manière sélective avec un bon rendement de 75% (**Schéma III-20**).⁷³

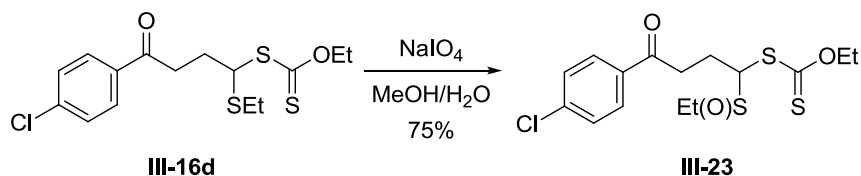
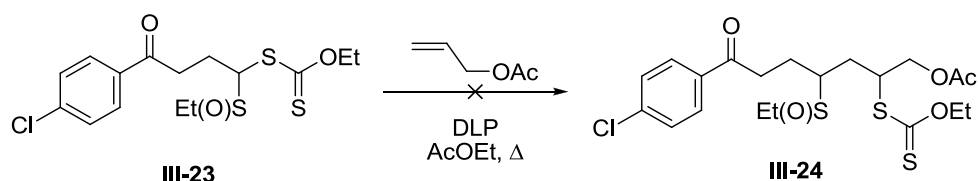


Schéma III-20 – Oxydation sélective du xanthate **III-16d**.

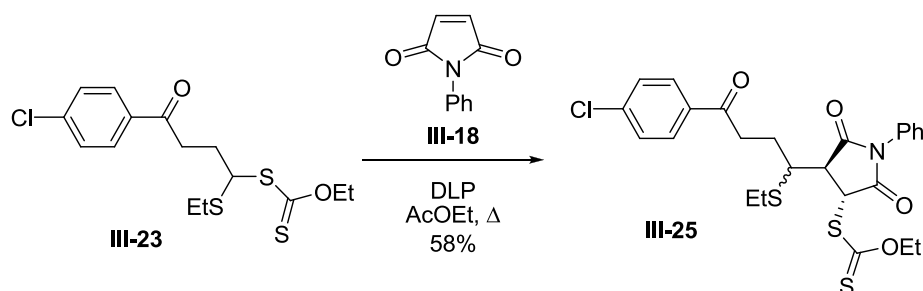
⁷³ Leonard, N. J.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 282.

L'addition radicalaire a de nouveau été entreprise avec le sulfoxyde **III-23**, mais aucune amélioration de la réactivité n'a été observée (*Schéma III-21*).



*Schéma III-21 – Addition de l'allyle acétate sur le xanthate **III-23***

Un dernier essai a été effectué en utilisant une oléfine pauvre en électrons (*N*-phénylmaléimide) afin d'augmenter la réactivité avec le xanthate **III-24**. L'addition s'est enfin révélée fructueuse et a conduit à la formation du xanthate **III-25** sous la forme de deux diastéréoisomères dans un ratio 1:1 avec un rendement de 58% (*Schéma III-22*).



*Schéma III-22 – Addition du xanthate **III-23** sur l'oléfine **III-18**.*

En conclusion, du fait de son caractère nucléophile, le radical généré à partir d'un xanthate de type **III-16** peut uniquement s'additionner sur des oléfines pauvres en électrons. Dans la perspective d'effectuer une deuxième addition radicalaire, son application synthétique est par conséquent limitée.

III. Synthèse de sulfures vinyliques et allyliques

Maintenant que nous disposons d'une voie d'accès efficace et flexible pour synthétiser les intermédiaires désirés, la prochaine étape consiste à transformer ces xanthates adduits en sulfures vinyliques.

A. Précédents de thermolyse de xanthate

Il y a quelques années, une expérience menée au laboratoire a montré que le xanthate **FG3** était sujet à une élimination à une température relativement faible (130 °C) pour conduire à l'oléfine **FG4** de manière quantitative (*Schéma III-23*).⁷⁴ L'azote de la *N*-pyrrolidinone permet d'affaiblir la liaison C–S grâce à un effet de type anomère dû à l'interaction entre le doublet non liant de l'atome d'azote et de l'orbitale antiliante σ^* de la liaison C–S.

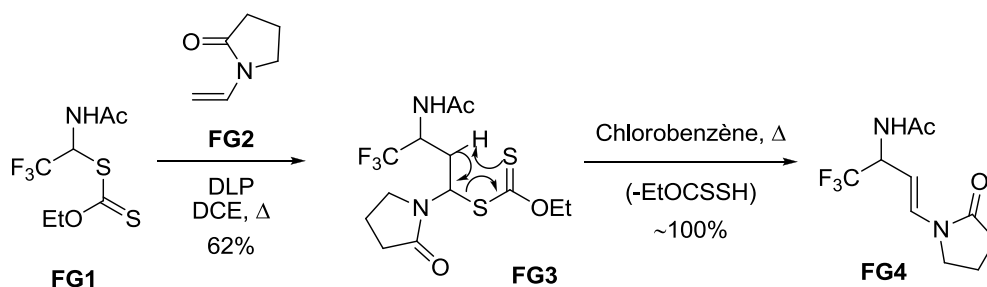


Schéma III-23 – Élimination sélective du xanthate.

L'élimination d'un xanthate tertiaire **BI3** a également été observée au laboratoire (*Schéma III-24*).⁷⁵ Suite à l'addition de l'oléfine terminale **BI2** sur le xanthate **BI1**, le xanthate adduit **BI3** a été engagé dans une réaction de cyclisation sur le noyau aromatique. Celle-ci ne s'effectuant pas dans des conditions normales de cyclisation, la température a été augmentée. Au lieu de la tétralone désirée **BI4**, c'est le produit d'élimination **BI5** qui a été obtenu.

⁷⁴ Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655.

⁷⁵ Bingham, M. J.; Zard, S. Z. Travaux non publiés.

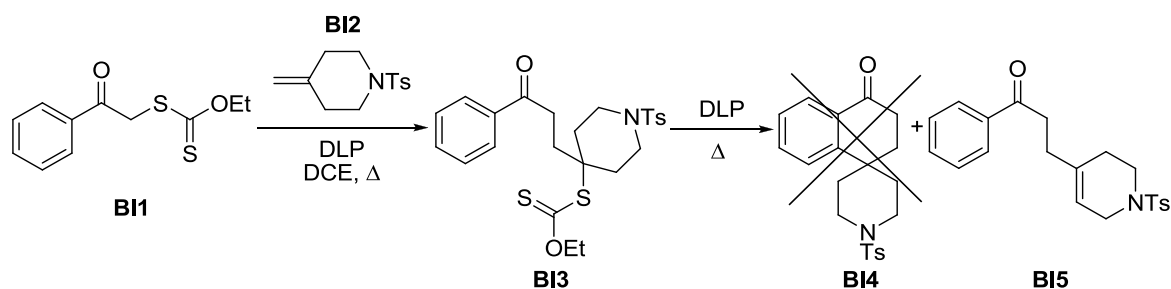


Schéma III-24 – Elimination d'un xanthate tertiaire.

Des dithioesters ou des trithiocarbonates benzyles peuvent également être clivés en raison de la faible énergie d'activation de la liaison C-S benzyle (*Schéma III-25*).⁷⁶ L'élimination s'effectue cependant à des températures plus élevées.

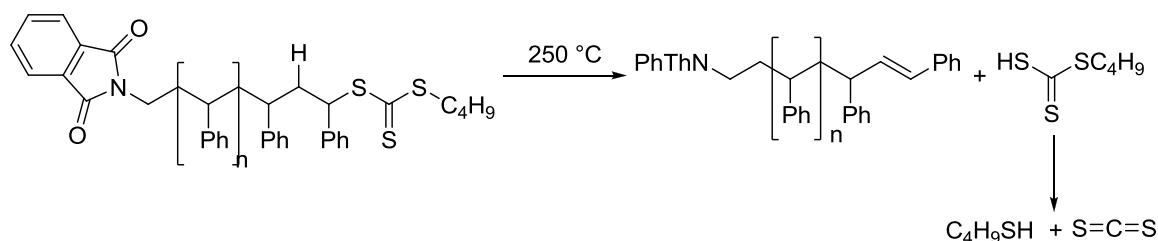


Schéma III-25 – Elimination d'un xanthate benzyle.

Des cas de β -éliminations de diéthylthiocarbamates primaires, secondaires ou tertiaires ont également été rapportés dans la littérature par Grainger (*Schéma III-26*).⁷⁷ Cette réaction nécessite l'utilisation de températures élevées (259 °C) pour réaliser efficacement l'élimination par rapport au groupe carbonyle.

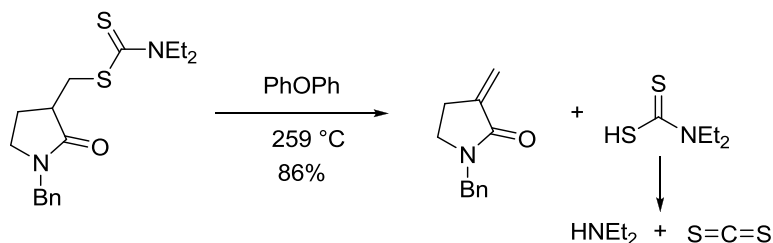


Schéma III-26 – Thermolyse de diéthylthiocarbamates à 259 °C.

⁷⁶ Postma, A.; Davis, T. P.; Moad, G.; O'Shea, M. S. *Macromolecules* **2005**, 38, 5371. (c) Xu, J.; He, J.; Fan, D.; Tang, W.; Yang, Y. *Macromolecules* **2006**, 39, 3753. (d) Liu, Y.; He, J.; Xu, J.; Fan, D.; Tang, W.; Yang, Y. *Macromolecules* **2005**, 38, 10332.

⁷⁷ Ahmed, S.; Baker, L. A.; Grainger, R. S.; Innocenti, P.; Quevedo, C. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8116.

Cette méthode a pu être appliquée à la synthèse de la ferrugine (**Schéma III-27**).

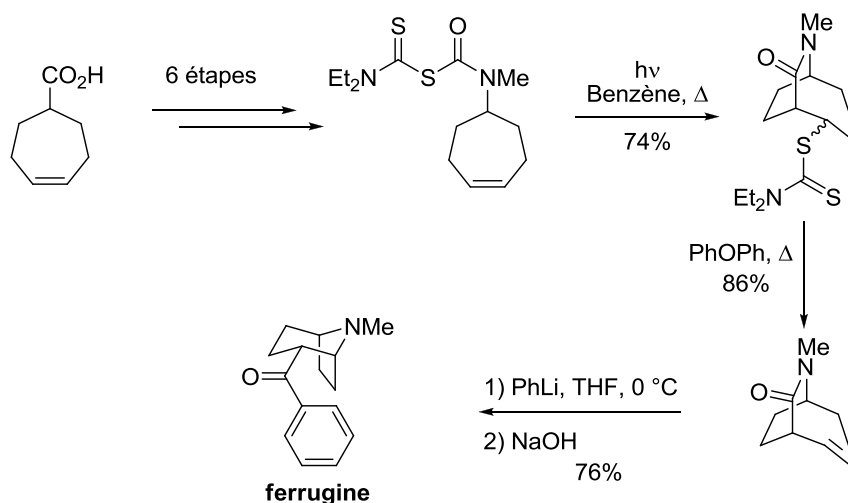


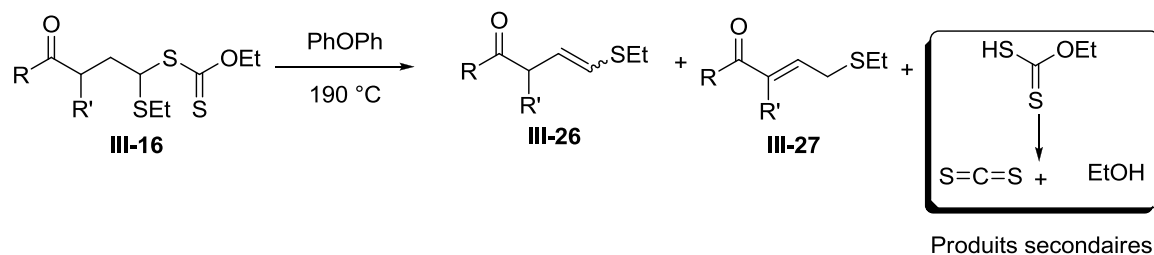
Schéma III-27 – Synthèse totale de la ferrugine.

B. Elimination sélective de la fonction xanthate

Au vue de ces divers précédents, nous avons cherché à éliminer la fonction xanthate à la température la plus basse possible. Nous avons commencé par chauffer à 150°C dans le diphényléther puis augmenté la température au fur et à mesure en suivant la réaction par CCM. Nous avons ainsi pu déterminer qu'à 190°C , le xanthate de départ **III-16b** s'éliminait pour former le sulfure vinylique **III-26a** sous la forme de deux diastéréoisomères séparables obtenus dans un ratio 1:1.

De manière générale, la thermolyse d'un xanthate **III-16** conduit à la formation de deux produits : le produit cinétique, le sulfure vinylique **III-26** et le produit thermodynamique, le sulfure allylique **III-27**. Le rapport entre les deux composés varie en fonction de la structure du produit et du temps de chauffage. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau III-2**.

D'un point de vue expérimental, l'élimination se fait sous un flux d'azote soutenu afin d'évaporer les produits secondaires formés et ainsi d'éviter que ceux-ci provoquent des réactions parasites.



	Xanthate (III-16)	Sulfure vinylique (III-26)	Sulfure allylique (III-27)
a	 III-16b	 III-26a , 75% <i>E/Z</i> = 1:1	-
b	 III-16d	 III-26b , 73% <i>E/Z</i> = 1:1	-
c	 III-16e	 III-26c , 85% <i>E/Z</i> = 1:1	-
d	 III-16i	-	 III-27d , 67%
e	 III-16j	 III-26e , 18% <i>E/Z</i> = 1:1	 III-27e , 67%
f	 III-16k	-	 III-27f , 67%

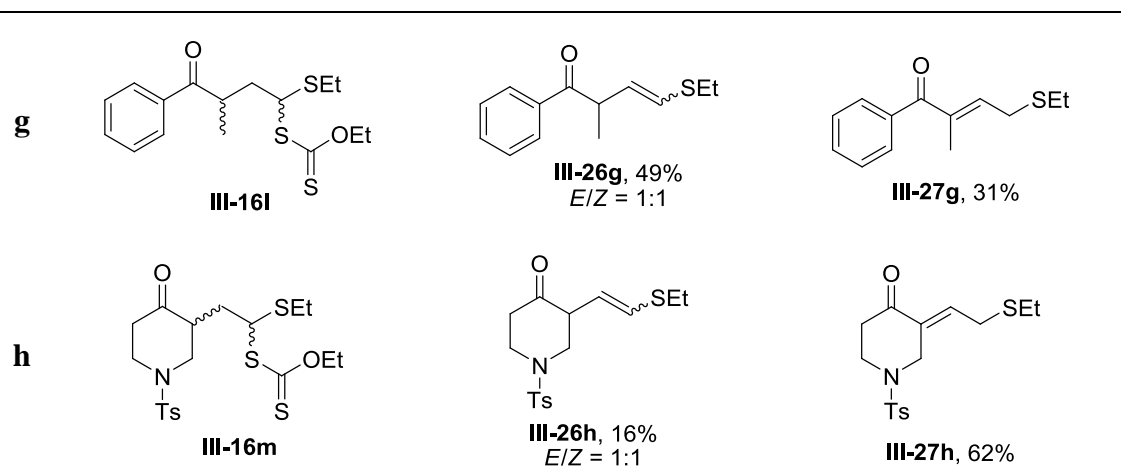


Tableau III-2 – Synthèse de sulfures allyliques et de sulfures vinyliques par thermolyse.

Dans le cas de la lactone **III-16b**, de la cétone non ramifiée **III-16d** et de l'imide **III-16e**, la thermolyse n'a pas été suivie d'une migration de la double liaison. Seuls les sulfures vinyliques ont été isolés avec de bons rendements et les deux isomères géométriques ont pu être séparés.

La migration de la double liaison est observée lorsqu'elle permet la formation d'une énone trisubstituée. La thermolyse des dérivés de la benzosuberone **III-16i** et de l'indanone **III-16k** a conduit exclusivement aux sulfures allyliques conjugués de géométrie (*E*), **III-27d** et **III-27f** avec un rendement de 67%.

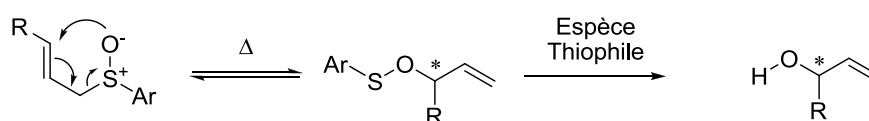
En ce qui concerne les cycles à six chaînons **III-16j** et **III-16m**, l'élimination a fourni un mélange de sulfures vinyliques et allyliques qui ont pu être séparés. Les sulfures allyliques, **III-27e** et **III-27h** thermodynamiquement plus stables ont été obtenus majoritairement. Au contraire, dans le cas de cétone ramifiée **III-16l**, la thermolyse a conduit majoritairement aux sulfures vinyliques **III-26g**.

Nous avons ainsi développé un nouveau moyen d'accès simple et efficace aux sulfures vinyliques et sulfures allyliques. La dernière étape nécessaire pour accéder au motif α -céto carbinol vinylique consiste à effectuer un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans à partir des sulfoxydes correspondants. Ce réarrangement occasionnellement utilisé en synthèse totale sera présenté dans la prochaine partie.

IV. Réarrangement de Mislow-Braverman-Evans

A. Principe

Le réarrangement de Mislow-Braverman-Evans (MBE) est un réarrangement sigmatropique [2,3].⁷⁸ Ce déplacement [2,3] s'effectue à partir d'un sulfoxyde allylique et permet d'installer un alcool allylique chiral suite à l'action d'une espèce thiophile (*Schéma III-28*).⁷⁹



Espèce Thiophile = $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$, PPh_3 , $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$, pipéridine, PhSH .

Schéma III-28 – Principe du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans.

B. Applications en synthèse totale

Cette méthode a eu de nombreuses applications en synthèse totale. Récemment, elle a été utilisée par Chida dans la synthèse totale de la(-)-agelastatine A.⁸⁰ Le sulfure allylique **NC1** a été oxydé par un équivalent de *m*-CPBA à basse température. Le sulfoxyde alors obtenu a été engagé dans un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans pour conduire à la formation de l'alcool allylique **NC2** obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères dans un ratio 1:1. Par une séquence de onze étapes, la (-)-agelastatine A a été synthétisée à partir de **NC2** (*Schéma III-29*).

⁷⁸ (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147. (b) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869. (c) Braverman, S.; Stabinsky, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1967**, 270. (d) Pour une revue, voir : Brückner, R. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, 1991; Vol. 6, p 873.

⁷⁹ (a) Miura, M.; Toriyama, M.; Kawakubo, T.; Yasukawa, K.; Takido, T.; Motohashi, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3882. (b) Giardinà, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4, 713. (c) Nokami, J.; Kataoka, K.; Shiraishi, K.; Osafune, M.; Hussain, I.; Sumida, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1228. (d) Nokami, J.; Osafune, M.; Shiraishi, K.; Sumida, S.; Imai, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2947. (e) Nokami, J.; Taniguchi, T.; Ogawa, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 43. (f) Boivin, J.; Chauvet, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4913. (g) Nokami, J.; Nishimura, A.; Sunami, M.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 649.

⁸⁰ Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2687.

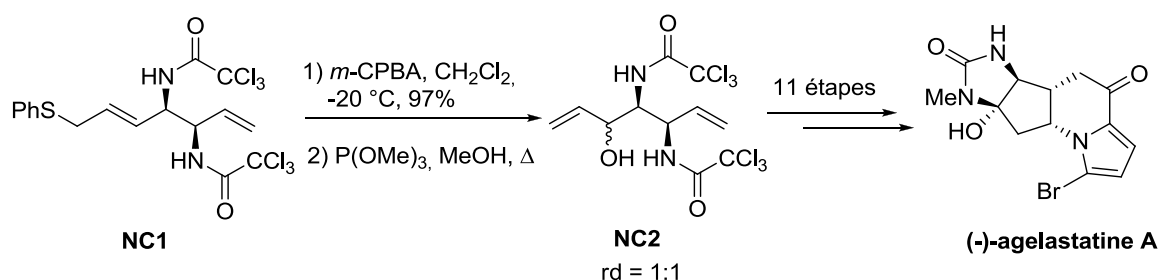


Schéma III-29 – Utilisation du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans dans la synthèse totale de l'agelastatine A.

Il est possible de contrôler le nouveau centre stéréogène en partant d'un thiol énantiopur. L'alcool allylique se retrouve alors en *syn* par rapport au thiol d'origine. Cette méthode a ainsi pu être appliquée à la synthèse d'un des fragments du myxalamide A avec succès (**Schéma III-30**).⁸¹

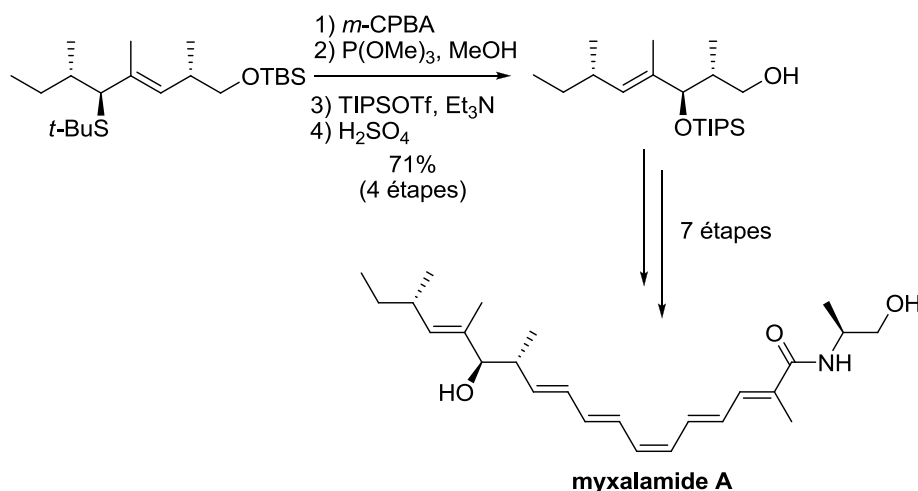


Schéma III-30 - Application du réarrangement de Mislow-Bravermann-Evans pour la synthèse du myxalamide.

Une des variantes de cette méthode consiste à utiliser un dérivé sélénié à la place d'un dérivé soufré.⁸² Cette alternative a ainsi permis de synthétiser un fragment du FR901464 avec un excellent rendement (**Schéma III-31**).

⁸¹ Zhou, Z. S.; Flohr, A.; Hilvert, D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8334.

⁸² Albert, B. J.; Sivaramakrishnan, A.; Naka, T.; Koide, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006** 128, 2792.

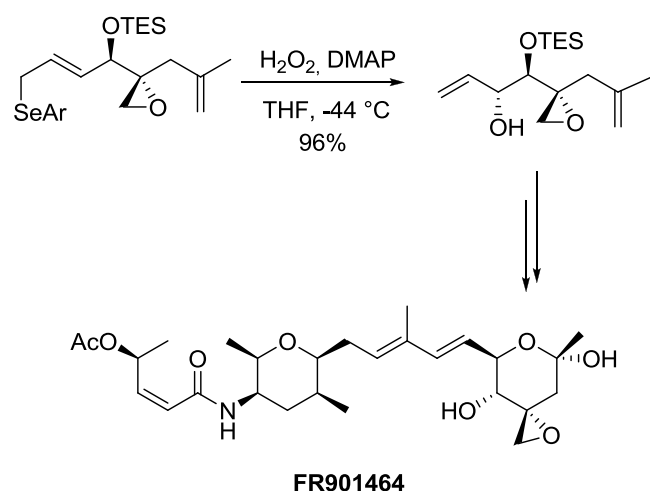


Schéma III-31 - Application du réarrangement de Mislow-Braverman-Evans à la synthèse du FR901464.

C. Application à la synthèse d' α -céto carbinols vinyliques

Nous avons, par la suite, cherché à appliquer ce réarrangement à l'ensemble des cétones cycliques ainsi qu'à la cétone branchée préalablement synthétisées. Il est important de noter que l'obtention d'un mélange sulfure allylique/sulfure vinylique lors de la précédente étape est sans conséquence pour la suite de la méthode (**Schéma III-32**).

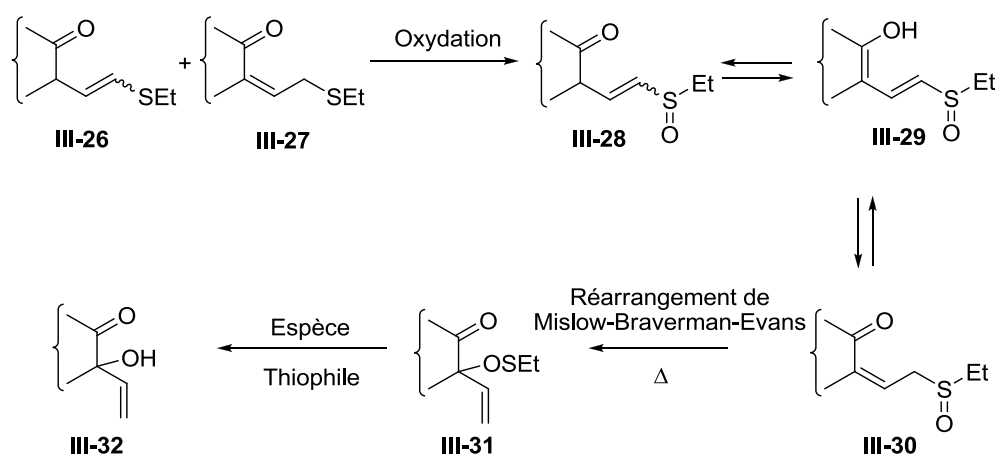


Schéma III-32 - Synthèse de α -céto carbinols vinyliques par un réarrangement de MBE.

Suite à l'oxydation, le sulfoxyde vinylique **III-28** et le sulfoxyde allylique **III-30** sont en équilibre *via* l'énol **III-29**. Seul le sulfoxyde allylique **III-30** peut participer au réarrangement de Mislow-Braverman-Evans pour conduire à l'intermédiaire **III-31** qui est réduit de manière *irréversible* par la triphénylphosphine pour former l'alcool vinylique **III-32**. Cependant, la triphénylphosphine est assez basique pour permettre la formation de l'énolate dérivé de la cétone **III-28**, stabilisée par deux groupes électroattracteurs : la cétone et le sulfoxyde.

A notre connaissance, aucun réarrangement de Mislow-Braverman-Evans n'a été réalisé avec un groupement éthyle positionné sur le soufre. Néanmoins, au vu du mécanisme le groupement thioéthoxy devrait être compatible avec cette réaction.

Un premier essai de réarrangement sur le produit **III-27d** a été réalisé en effectuant la réaction de manière monotopie. L'oxydant a été ajouté à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis le milieu réactionnel a été amené à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La triphénylphosphine est alors ajoutée et la réaction a été portée au reflux. Malheureusement, aucune trace du produit réarrangé **III-32a** n'a été détecté. Notons que nous avons isolé 50% du sulfoxyde allylique **III-30a**, mais également 25% de la sulfone allylique **III-33a**.

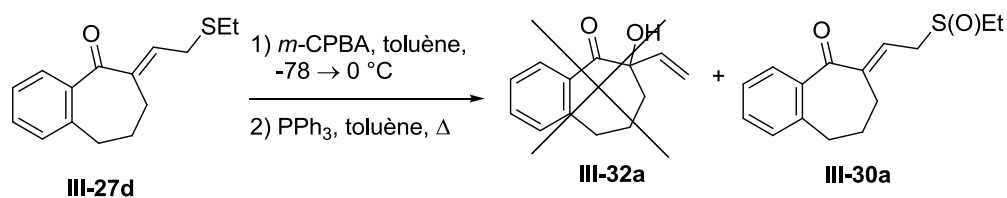


Schéma III-33 – Première tentative de réarrangement de MBE.

Nous avons donc choisi de découpler les deux étapes pour éviter une possible intervention de l'acide formé lors de l'étape d'oxydation. En outre, afin d'éviter une sur-oxydation, nous avons cette fois-ci utilisé le periodate de sodium pour obtenir le sulfoxyde **III-30a** (**Schéma III-34**). Le sulfoxyde allylique **III-30a** a été isolé avec un rendement de 58%, puis engagé dans la réaction de réarrangement en utilisant le triméthylphosphite comme espèce thiophile. Contrairement à nos attentes, l'alcool allylique **III-32a** n'a pas pu être obtenu.

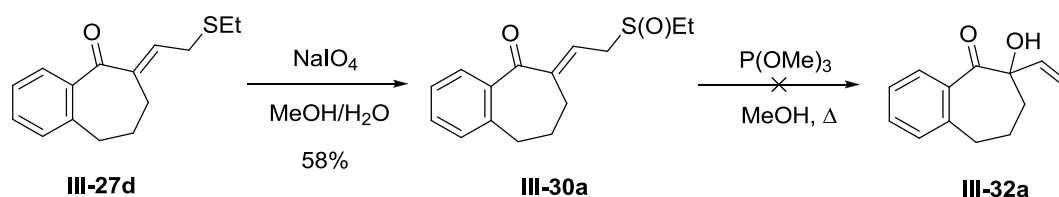


Schéma III-34 – Oxydation du sulfure allylique **III-27d** suivie d'une tentative de réarrangement de MBE.

Afin de résoudre ce problème, nous avons décidé de changer d'espèce thiophile et d'utiliser la triphénylphosphine. A notre grand plaisir, après une nuit au reflux du toluène, l' α -céto carbinol vinylique **III-32a** a été obtenu avec un bon rendement de 70% (**Schéma III-35**). A partir du sulfure allylique **III-27d**, le produit réarrangé **III-32a** a donc été synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 41%.

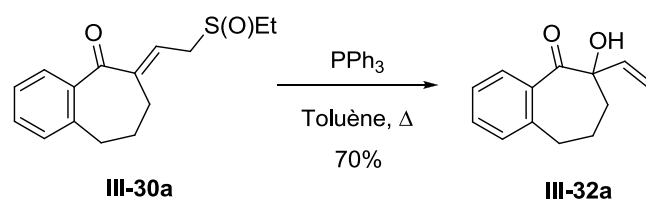


Schéma III-35 – Réarrangement sigmatropique sur le sulfoxyde **III-30a**.

Dans le but d'améliorer le rendement sur les deux étapes et d'éviter la purification intermédiaire du sulfoxyde, nous avons tenté de réaliser les deux réactions dans la foulée (**Schéma III-36**). Le brut de la réaction d'oxydation est directement engagé dans la réaction de réarrangement. Cette tentative s'est révélée concluante, en effet le produit désiré **III-32a** a été isolé avec un rendement de 51% sur les deux étapes.

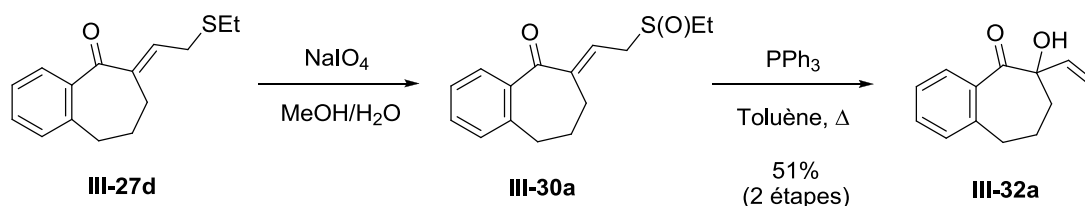
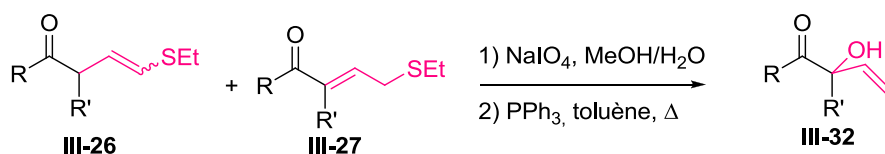


Schéma III-36 – Synthèse du α -céto carbinol vinylique **III-32a** à partir du sulfure allylique **III-27d**.

La même séquence réactionnelle a été suivie pour synthétiser les produits réarrangés désirés. Dans le cas où un mélange de sulfures allyliques **III-27** et vinyliques **III-26** avait été obtenu (entrées **b**, **d**, **e**), ces composés ont été combinés et ont conduit au même produit désiré **III-32**. La méthode a ainsi pu être appliquée avec succès à des cycles à cinq, six et sept chaînons (entrées **a**, **b**, **c**, **e**) ainsi qu'à un système acyclique (entrée **d**). Notons que dans le cas du cycle à six chaînons (entrée **b**), le produit réarrangé avait déjà été identifiée par analyse du spectre de RMN ^1H du brut réactionnel de la réaction d'oxydation.



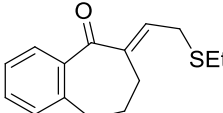
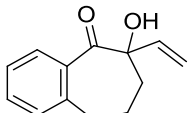
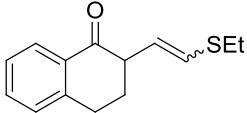
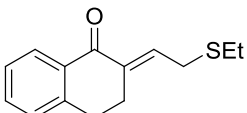
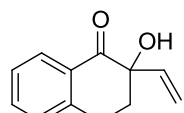
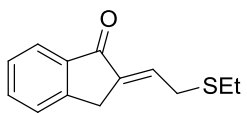
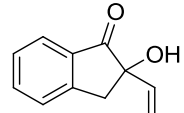
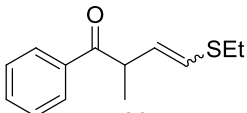
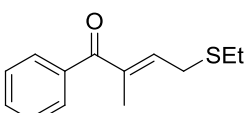
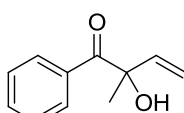
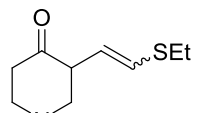
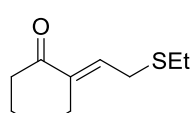
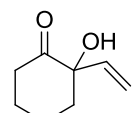
	Sulfure vinylique (III-26)	Sulfure allylique (III-27)	Carbinol vinylique (III-32)	Rdt (2 étapes)
a	-	 III-27d	 III-32a	51%
b	 III-26e <i>E/Z</i> = 1:1	 III-27e	 III-32b	65%
c	-	 III-27f	 III-32c	71%
d	 III-26g <i>E/Z</i> = 1:1	 III-27g	 III-32d	67%
e	 III-26h <i>E/Z</i> = 1:1	 III-27h	 III-32e	56%

 Tableau III-3 – Synthèse d' α -céto carbinols vinyliques.

Conclusion

Une nouvelle voie de synthèse d' α -céto vinyl carbinols flexible, générale et originale a été mise au point et vient compléter les différentes méthodes déjà disponibles (*Schéma III-37*). Cette méthode présente l'avantage de tolérer de nombreuses fonctionnalités et permet d'accéder facilement au motif désiré en trois étapes. La première utilisation de l'oléfine **III-15** dans une addition radicalaire a conduit à des xanthates adduits **III-16** dont la réactivité a pu être mise à profit pour obtenir des sulfures vinyliques et allyliques par thermolyse. L'oxydation sélective de la fonction thioéthoxy, suivie d'un réarrangement de Mislow-Braverman-Evans a permis d'installer élégamment le motif α -céto carbinol vinylique.

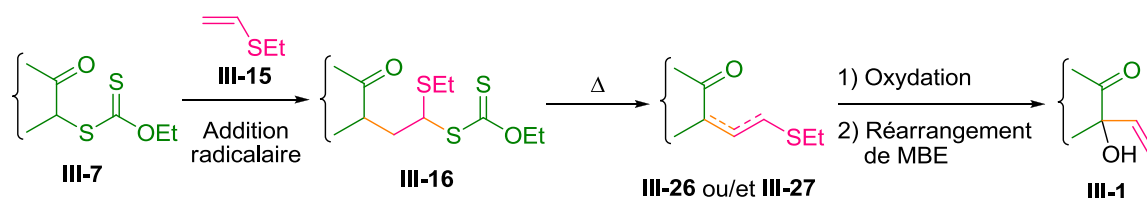


Schéma III-37 – Mise en place du motif α -céto carbinol vinylique à partir d'un xanthate.

De surcroît, nous avons établi une nouvelle voie d'accès rapide à des sulfures vinyliques disubstitués. Bien que rarement utilisés, ces composés possèdent un fort potentiel synthétique qui sera développé dans le prochain chapitre.⁸³

Dans le prochain chapitre, le groupement soufré sera introduit sur l'oléfine avant l'étape radicalaire, ce qui permettra dans un premier temps de synthétiser des sulfures vinyliques tri- et tétrasubstitués, mais également des sulfones vinyliques avec un parfait contrôle de la géométrie de la double liaison.

⁸³ (a) Bratz, M.; Bullock, W. H.; Overman, L. E.; Takemoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5958. (b) Blumenkopf, T. A.; Bratz, M.; Castafieda, A.; Look, G. C.; Overman, L. E.; Rodriguez, D.; Thompson, A. *S. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4386.

Chapitre IV

Synthèse Stéréosélective de Sulfones Vinylques (*E*) et d'Oléfines

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

**A Highly Stereoselective, Modular Route to (*E*)-Vinylsulfones
and to (*Z*)- and (*E*)-Alkenes**

Braun, M.-G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.*
2011, 133, 15954.

Introduction

Dans le précédent chapitre, l'élimination d'un xanthate par pyrolyse a conduit à la formation d'une double liaison de géométrie non contrôlée. L'objectif du prochain chapitre est de contrôler la géométrie de la double liaison nouvellement créée par un processus d'addition radicalaire suivie d'une fragmentation.

La mise au point de voies de synthèse stéréosélective d'oléfines reste un défi pour les chimistes organiciens. Ces motifs sont fortement répandus dans les produits naturels comme l'isoedunol,⁸⁴ le (-)- β -santalol,⁸⁵ le cruentarene A⁸⁶ ou le discodermolide (**Schéma IV-1**).⁸⁷ Ils sont également des précurseurs pour de multiples transformations ioniques, radicalaires ou carbéniques ainsi que des partenaires dans des réactions catalysées par des métaux de transition.⁸⁸ Les oléfines sont ainsi utilisées dans de nombreuses réactions clés de la chimie organique comme les cycloadditions de Diels-Alder, les hydroborations, les métathèses, les réactions de Pauson-Khand, *etc.*

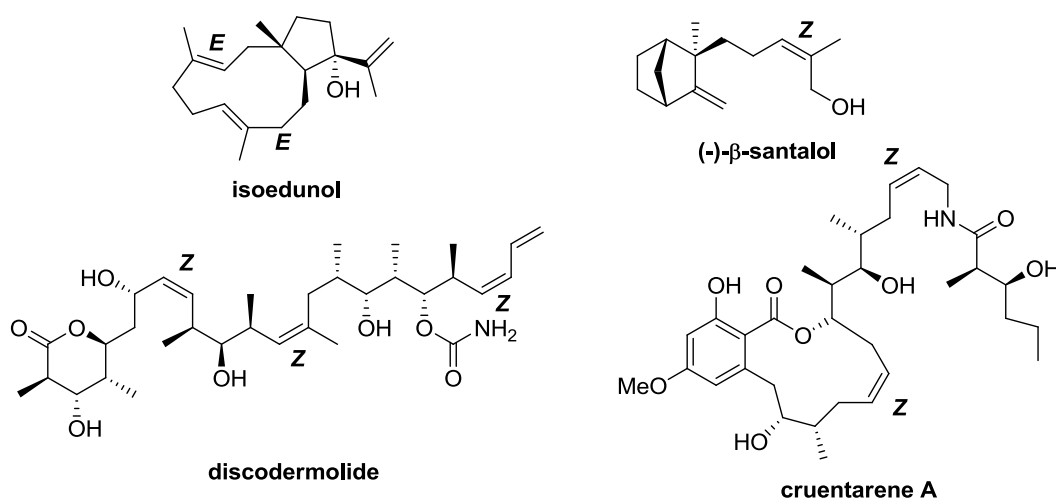


Schéma IV-1 – Occurrence du motif oléfinique dans les produits naturels.

⁸⁴ Rodriguez, A. D.; Gonzalez, E.; Gonzalez, C. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 226.

⁸⁵ Fehr, C.; Magpantay, I.; Arpagaus, J.; Marquet, X.; Vuagnoux, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1.

⁸⁶ Jundt, L.; Steinmetz, H.; Luger, P.; Weber, M.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5036.

⁸⁷ Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912; Correction : *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1346.

⁸⁸ (a) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Katritzky, A. R., Taylor, R. J. K., Eds. Elsevier: Oxford, 1995 and 2005; Ch1.12, 1.14, 1.15 and 1.16. (b) Williams, J. M. J. *Preparation of alkenes: a practical approach*; Oxford University Press, 1996. (c) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4698.

De manière générale, les alcènes de configuration (*E*) sont thermodynamiquement plus stables que les oléfines de géométrie (*Z*). Par conséquent, ces dernières sont plus difficiles à mettre en place et ont souvent tendance à s'isomériser en oléfine de configuration (*E*). Par ailleurs, il est souvent difficile et parfois même impossible de séparer un mélange d'isomères géométriques (*Z*) et (*E*). C'est la raison pour laquelle la synthèse de produits naturels possédant une double liaison requiert l'utilisation de méthodes hautement stéréosélectives pour s'affranchir de tout problème de purification ultérieure.

En outre, les méthodes existantes, qui seront présentées au début de ce chapitre, sont parfois limitées par l'incompatibilité des conditions de réaction avec les autres fonctionnalités présentes sur la molécule et par la difficulté d'accès aux précurseurs.

I. Méthodes de synthèse existantes d'oléfines de géométrie (*Z*).

De nombreuses méthodes de synthèse d'oléfines (*Z*) sont recensées dans la littérature. La méthode la plus évidente consiste à réaliser la **réduction** diastéréosélective d'un alcyne. Les principales autres stratégies mettent en jeu l'assemblage de deux fragments, par formation d'une liaison carbone-carbone. On rencontre ainsi essentiellement l'utilisation de la réaction d'**oléfination** de Wittig, de Peterson ou de Julia, ainsi que les réactions de **couplage catalysées** par les métaux de transition.

A. *Hydrogénation d'une triple liaison*

Une méthode traditionnellement utilisée pour installer une double liaison de géométrie (*Z*) est l'hydrogénation d'une triple liaison sous pression d'hydrogène (*Schéma IV-2*). Les catalyseurs les plus classiques sont le palladium sur sulfate de baryum⁸⁹ et le palladium sur carbonate de calcium traité avec de l'acétate de plomb, plus

⁸⁹ Fisher, I. G.; Tyman, J. H. P. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 1323.

communément appelé catalyseur de Lindlar.⁹⁰ L'ajout de quinoléine permet généralement d'améliorer la sélectivité de la réaction.⁹¹

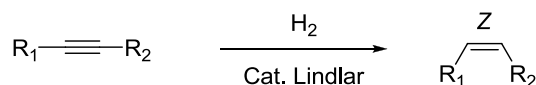


Schéma IV-2 – Hydrogénation d'une triple liaison.

B. Réaction de Wittig

Une double liaison de configuration (Z) peut également être installée selon des réactions d'oléfination de Wittig, ou selon les variantes de Stork-Zhao ou de Still-Gennari, permettant dans ces deux derniers cas d'obtenir des doubles liaisons (Z) fonctionnalisées.

1. Oléfination de Wittig

La réaction de Wittig permet de synthétiser un alcène à partir d'un composé carbonylé par l'action d'un ylure de phosphore (**Schéma IV-3**).^{92,93} L'étape cinétiquement déterminante est la formation d'un oxophosphétane dont la configuration configure celle de la double liaison nouvellement formée. La force motrice de la réaction réside dans la formation de l'oxyde de triphénylphosphine ($E_{\text{P=O}} = 451 \text{ kJ.mol}^{-1}$).

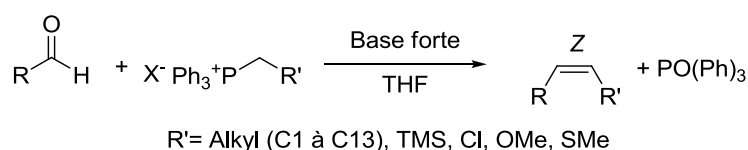


Schéma IV-3 – Installation d'une double liaison de géométrie (Z) par réaction de Wittig.

⁹⁰ Lindlar, H.; Dubuis, R. *Organic Synthesis* **1973**, 5, 880.

⁹¹ Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Commun.* **1998**, 1103.

⁹² Pour des revues sur les réactions de Wittig et de Horner-Wadsworth-Emmons, voir : (a) Schobert, R.; Hölzel, C.; Barnickel, B. *Science of Synthesis*; de Meijere, A., Ed.; Thieme: Stuttgart, 2010; Vol. 47a, pp 9-84. (b) Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5159. (c) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, 21, 1-157. (d) Kelly, S. E. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 729-818 (e) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863. (f) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.

⁹³ Pour des applications récentes en synthèse, voir : (a) Hodgson, D. M.; Arif, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4204. (b) Hodgson, D. M.; Arif, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16500. (c) Harcken, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3591.

La stéréochimie de la double liaison créée est conditionnée par la stabilisation de l'ylure. Dans les cas présentés sur le **Schéma IV-3**, l'ylure non stabilisé conduit majoritairement à l'oléfine de configuration (Z).

Une modification de la réaction de Wittig, développée par Schlosser permet d'accéder à des oléfines de géométrie (E) par ajout de bromure de lithium.⁹⁴ L'ajout de cet agent a pour conséquence l'ouverture de l'oxophosphétane, qui subit alors une succession d'étapes de protonation/déprotonation conduisant à l'oxophosphétane *trans*. Ce dernier évolue pour former la double liaison de configuration (E).

2. Oléfination de Stork-Zhao

L'oléfination de Stork-Zhao, très utile en synthèse totale pour l'introduction de motifs alcènes di- ou trisubstitués de configuration (Z), permet de transformer un aldéhyde en un iodure vinylique de configuration (Z).⁹⁵ L'ylure de phosphore nécessaire à la réaction de Stork-Zhao est produit par déprotonation du sel de phosphonium, lui-même engendré *in situ* par iodation en α du phosphore de l'iodure de méthyltriphényl-phosphonium (**Schéma IV-4**).

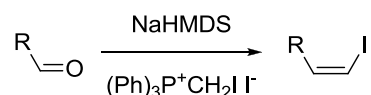


Schéma IV-4 – Oléfination de Stork-Zhao.

3. Oléfination de Still-Gennari

Still et Gennari ont développé une modification de l'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons qui permet d'installer exclusivement des alcènes de configuration (Z)

⁹⁴ Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1966**, 5, 126.

⁹⁵ (a) Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173. (b) Chen, J.; Wang, T.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2827. (c) Zhu, W.; Jimenez, M.; Jung, W.-H.; Camarco, D. P.; Balachandran, R.; Vogt, A.; Day, B. W.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9175. (d) Francavilla, C.; Chen, W.; Kinder, Jr. F. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1233. (e) Beaudry, C. M.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2221. (f) Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1885.

(Schéma IV-5).⁹⁶ Cette méthode repose sur le remplacement des groupements OR du phosphonate par des groupements trifluoroéthoxy électroattracteurs capables d'induire une élimination rapide lors de la formation de l'oxophosphétane cinétique de configuration *cis*, et ce avant toute équilibre du système.

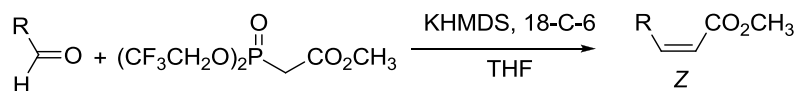


Schéma IV-5 – Modification de Still-Gennari.

C. Oléfination de Peterson

L'oléfination de Peterson fait intervenir des β -hydroxysilanes qui, selon les conditions acide ou basique utilisées, conduisent de manière stéréospécifique à des oléfines de géométrie (*E*) ou (*Z*) (Schéma IV-6).⁹⁷ Dans cette approche, le défi réside donc dans la synthèse diastéréosélective de β -hydroxysilanes, limitant dans le même temps son application en synthèse.⁹⁸

⁹⁶ (a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405. Pour des applications récentes en synthèse, voir : (b) Armstrong, A.; Emmerson, D. P. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1040. (c) Paterson, I.; Kan, S. B. J.; Gibson, L. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3724. (d) Trost, B. M.; Amans, D.; Seganish, W. M.; Chung, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17087. (e) Custar, D. W.; Zabawa, T. P.; Hines, J.; Crews, C. M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12406. (f) Tortosa, M.; Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2722. (g) Schomaker, J.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12228. (h) Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Rudolph, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6100. (i) Pearson, A. J.; Sun, H.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2547. (j) Su, Q.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2. (k) He, H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3689. (l) Gandon, L. A.; Russell, A. G.; Güveli, T.; Brodewolf, A. E.; Kariuki, B. M.; Spencer, N.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5198. (m) Ahmed, M. M.; Cui, H.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6686. (n) O'Neil, G. W.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5340. (o) Hart, A. C.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1094. (p) Wang, B.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5223.

⁹⁷ (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780. (b) Hudrlik, P. F.; Peterson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464. (c) Corey, E. J.; Enders, D.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7. (d) Barrett, A. G. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 638. Pour des revues, voir : (e) Ager, D. *J. Org. React.* **1990**, 38, 1. (f) Van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. *J. Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 195. (g) Ager, D. *Synthesis* **1984**, 5, 384. Pour des exemples récents de formation stéréosélective d'oléfines, voir : (h) Magauer, T.; Mulzer, J.; Tiefenbacher, K. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5306. (i) Lorenz, M.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4371. (j) Boeckman, Jr., R. K.; Pero, J. E.; Boehmler, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11032.

⁹⁸ (a) Hudrlik, P. F.; Peterson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1464. (b) Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 549.

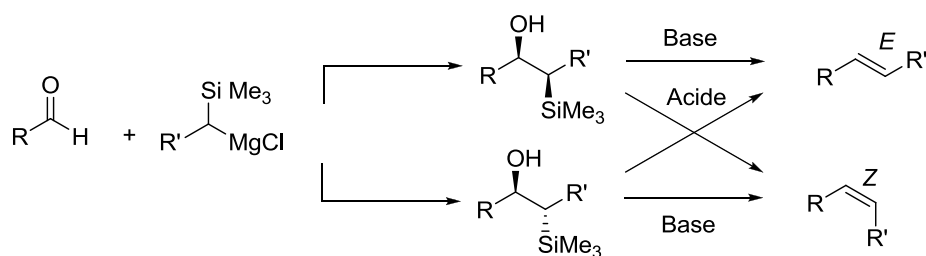


Schéma IV-6 – Elimination de Peterson.

D. Variante de l'oléfination de Sylvestre Julia

Originellement utilisée pour installer des doubles liaisons de géométrie (*E*), l'oléfination de Julia⁹⁹ a été modifiée pour pouvoir obtenir l'isomère de configuration (*Z*). Charette utilise une pyridinylsulfone qui, en présence de *n*-butyllithium, forme un anion lithié stabilisé par la sulfone. Ce dernier réagit rapidement avec l'aldéhyde pour former une β -alcoxysulfone intermédiaire et conduire à l'oléfine désirée *via* un réarrangement de Smiles (Schéma IV-7).¹⁰⁰

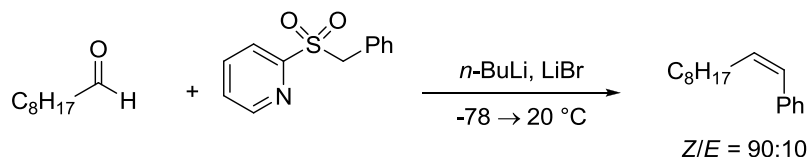


Schéma IV-7 – Variante de l'oléfination de Julia.

E. Couplages organométalliques

Les réactions catalysées au palladium, en particulier celles impliquant le zinc, l'aluminium, le zirconium (réaction de Negishi) et le bore (couplage de Suzuki) jouent rôle essentiel dans l'obtention d'oléfines de géométrie contrôlée.

⁹⁹ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron. Lett.* **1973**, 14, 4833. (b) Kociński, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829 (c) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 6, 3194. (d) Baudin, J.-B.; Hareau, G.; Julia S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175. Pour des revues, voir : (a) Kociński, P. J. *Phosphorous and Sulfur* **1985**, 24, 97. (b) Kelly, S. E. *Comp. Org. Syn.* **1991**, 1, 792.

¹⁰⁰ (a) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5149. (b) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6619.

Deux groupes carbonés générés à partir de R_1M ($M = Al, B, Cu, Zn, Zr$) et de R_2X ($X = I, Br, OTs$) peuvent être couplés pour conduire à la formation de l'oléfine de géométrie fixée. Pour la synthèse d'alcènes, l'hydroméallation ($M = B, Al, Zr, etc.$), la carboméallation ($M = Cu, Al, Zr, etc.$) ou l'halogénoboration d'alcynes, combinée à un couplage au palladium permet d'accéder à des oléfines di- et tri- voire tétrasubstituées avec un parfait contrôle de la stéréochimie (**Schéma IV-8**).¹⁰¹

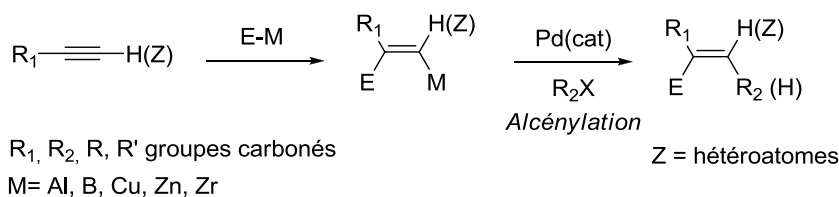


Schéma IV-8 – Mise en place d'une double liaison par couplage organométallique.

Nous allons dans ce chapitre chercher à développer une méthode basée sur une réaction d'addition/fragmentation radicalaire permettant de construire des oléfines avec une stéréochimie contrôlée. Le but est de proposer une méthode générale et complémentaire à celles rapportées dans la littérature, qui puisse tolérer de nombreuses fonctionnalités.

II. Synthèse stéréosélective de sulfones vinyliques de configuration (*E*)

A. Travaux réalisés préalablement au laboratoire

Une méthode d'oléfination complémentaire aux méthodes déjà rapportées a récemment été développée au laboratoire permettant la synthèse d'oléfines **D**, par le biais d'une β -fragmentation homolytique d'une liaison C–O, à partir d'aldéhydes et de cétones **A** (**Schéma IV-9**).⁵¹

¹⁰¹ Pour une revue, voir: (a) Negishi, E.-I.; Wang, G.; Rao, H.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151. (b) Negishi, E.-I.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474. Pour des exemples récents en synthèse totale, voir : (c) Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11926. (d) Kerrigan, M. H.; Jeon, S. -J.; Young K. Chen, Y. K.; Salvi, L. S.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8434. (e) Chen, Y. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3702.

Les dérivés fluoropyridyles **B** sont facilement préparés en deux étapes : une simple addition du bromure de vinylmagnésium sur le groupement carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone **A**, suivie de la réaction de l'alcool allylique formé avec la 2,6-difluoropyridine permet d'accéder aux précurseurs radicalaires **B**.

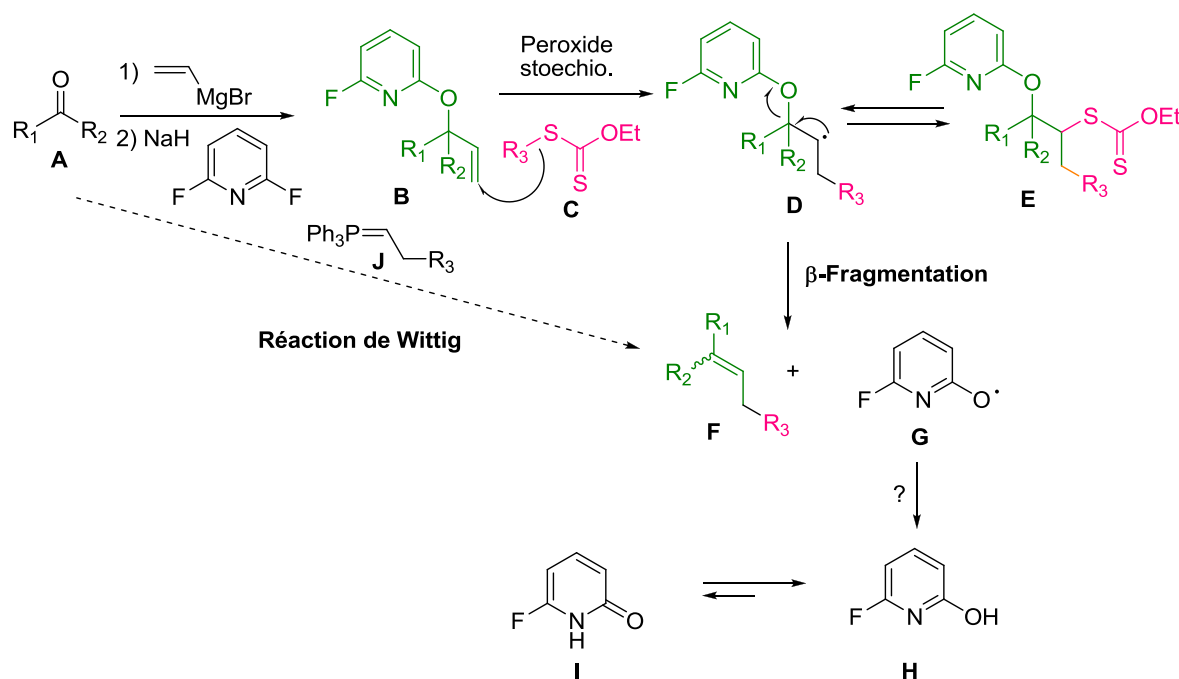


Schéma IV-9 – Synthèse d'oléfines par le biais d'une addition/fragmentation radicalaire.

L'alcool allylique **B** ainsi activé est alors engagé dans une addition radicalaire avec un composé portant un groupement xanthate **C**. La présence du groupement 2-fluoropyridyle permet d'affaiblir la liaison C–O et transforme la fonction alcool en un bon groupement partant radicalaire.

L'addition radicalaire d'un xanthate sur l'oléfine **B** conduit à un radical adduit **D**, qui subit une β -fragmentation selon la liaison C–O, permettant la formation de l'oléfine **F** et du radical **G**. Ce dernier est alors converti par un mécanisme non encore élucidé en hydroxy pyridine **H**, en équilibre thermodynamique avec la pyridinone **I**. Toutefois seul le tautomère **H** est observé par spectroscopie RMN.

Suite à l'addition du xanthate **C** sur l'oléfine **B**, le radical **D** résultant a alors deux possibilités d'évolution :

- Il peut s'additionner sur une molécule de xanthate **C** présente dans le milieu et former le xanthate **E**. Cette étape est réversible et donc sans conséquence sur la finalité de la réaction.
- Il peut fragmenter de manière irréversible selon la liaison C–O pour fournir l'oléfine désirée **F** et le radical 6-fluoropyridin-2-oxy **G**. Ce radical est transformé en fluoropyridinol **H** dans les conditions réactionnelles. La chaîne radicalaire ne peut donc pas se propager et une quantité stœchiométrique d'initiateur radicalaire est nécessaire pour mener la réaction à conversion totale.

Cette méthode constitue un équivalent synthétique de la réaction de Wittig. Bien que nécessitant deux étapes supplémentaires pour la préparation de l'oléfine **B**, elle permet d'accéder à des structures hautement fonctionnalisées grâce à l'utilisation de conditions douces. En outre, des doubles liaisons tri- voire tétrasubstituées, difficiles à synthétiser à l'aide de la réaction de Wittig peuvent être installées avec de bons rendements (*Schéma IV-10*).

Cette méthode possède l'originalité d'effectuer une coupure homolytique d'une liaison C–O, forte. Excepté dans le cas de l'ouverture des époxydes,^{50,102} la scission des liaisons C–O est relativement rare et peu exploité en synthèse.¹⁰³

¹⁰² (a) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Holland, G. W.; Negishi, E. -I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2792. (b) Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1437. (c) Tanaka, S.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 569. (d) Dang, H. -S.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6169. (e) Kim, S.; Jon, S. -Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, 16, 472. (f) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 12849.

¹⁰³ (a) Barton, D. H. R.; Dowlatshahi, H. A.; Motherwell, W. B.; Villemin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 732. (b) Crich, D.; Mo, IV-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8298. (c) Van Arnum, S. D.; Stepsus, N.; Carpenter, B. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 305. Pour une revue, voir : (d) Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3273.

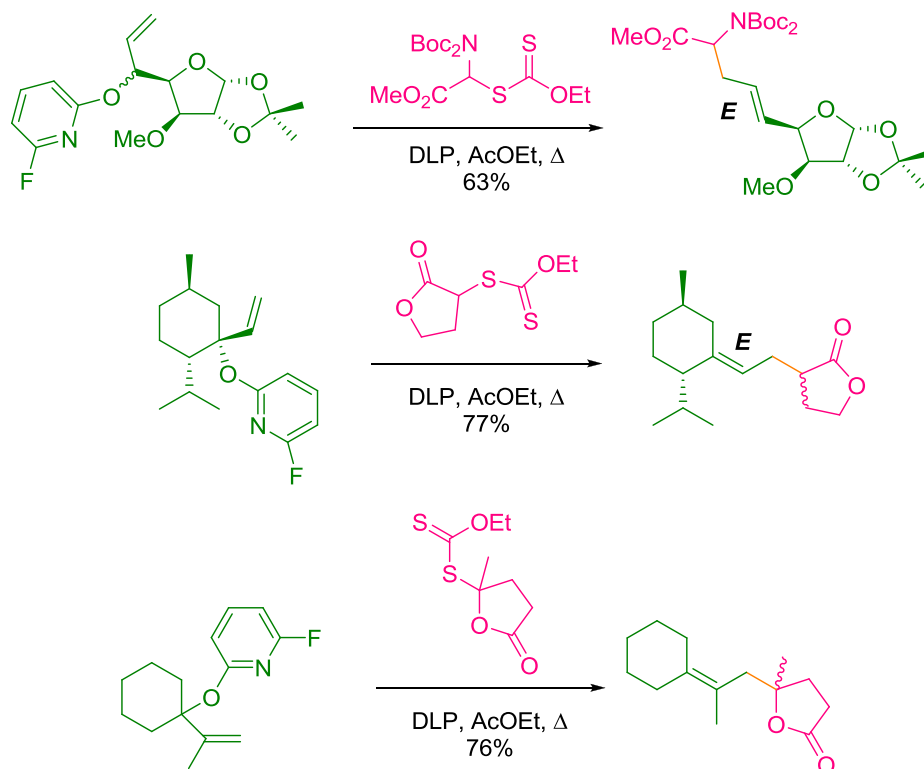


Schéma IV-10 – Synthèse d'oléfines di-, tri- et tétrasubstituées.

Il est également possible de combiner deux facettes de la chimie radicalaire des xanthates en effectuant une première addition sur une oléfine suivie d'une addition/élimination du xanthate obtenu sur une autre oléfine. Ce processus permet ainsi de construire des structures complexes en seulement deux étapes (**Schéma IV-11**).

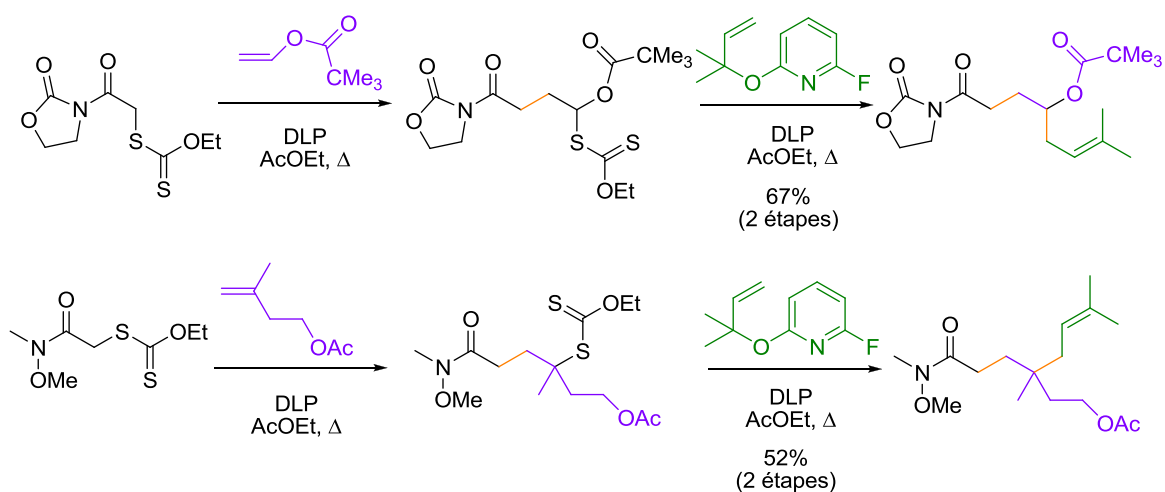


Schéma IV-11 – Obtention de structures complexes par addition/addition/fragmentation.

De manière générale, l'isomère de configuration (*E*) est majoritairement obtenu, ce qui nous indique que l'élimination du groupe fluoropyridyle est assez lente pour que la molécule adopte la conformation où les interactions stériques sont minimisées (*Schéma IV-10*).

Cependant, comme l'illustre l'exemple du *Schéma IV-12*, la séquence d'addition/fragmentation radicalaire a parfois conduit à des mélanges d'isomères géométriques en faveur de l'isomère de configuration (*E*).

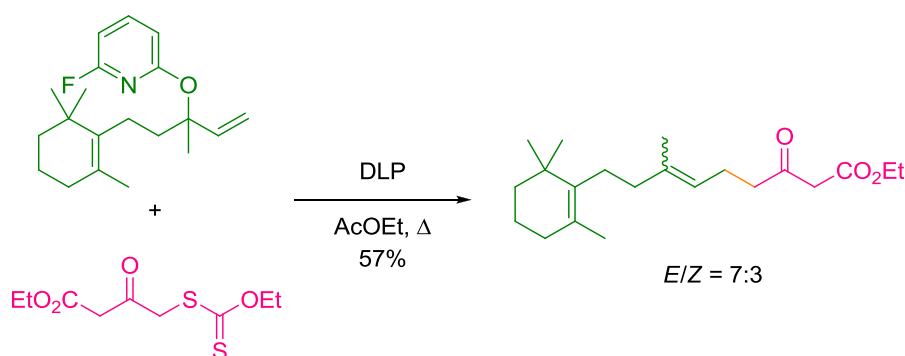


Schéma IV-12 – Contrôle partiel de la stéréochimie de la double liaison.

Nous avons alors cherché à mettre au point une méthode fondée sur une addition/élimination permettant d'accéder sélectivement à une oléfine de géométrie (*Z*). Au vu de la géométrie de la double liaison obtenue lors de l'addition radicalaire, nous avons pensé que l'augmentation de l'encombrement stérique en position β de la double liaison permettrait d'obtenir uniquement l'isomère de configuration (*E*).

B. Stratégie

Afin de mettre en place une double liaison (*Z*) de manière contrôlée, nous avons décidé d'insérer un groupe *Y* en β de la double liaison (**Schéma IV-13**). Celui-ci doit être choisi de tel sorte qu'il réponde aux critères suivants :

- Etre assez encombrant pour contraindre les groupes R_1 et *Y* à se placer en *anti* l'un par rapport l'autre et ainsi conduire sélectivement à la formation de l'espèce de configuration (*E*) ($Y \gg CH_2R_3$, $R_1 \gg R_2$).
- Avoir une réactivité adéquate pour pouvoir être transformé en hydrogène ou autre groupe fonctionnel sans modifier la géométrie de la double liaison.

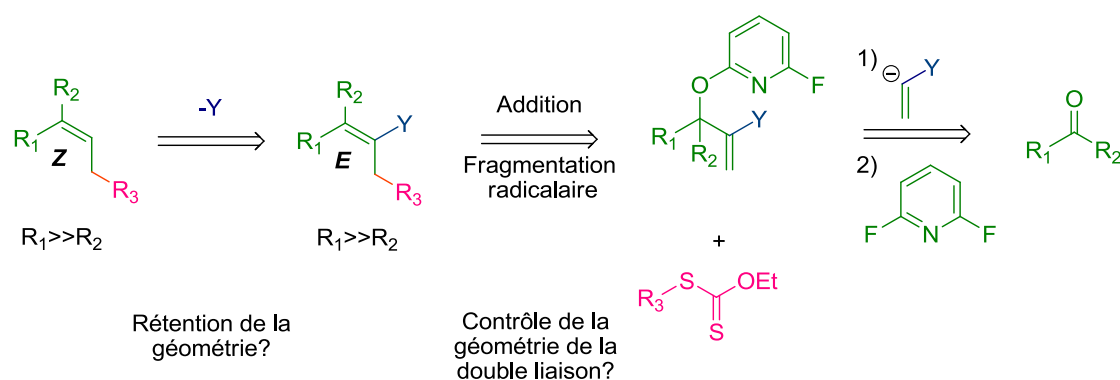


Schéma IV-13 – Stratégie synthétique pour l'obtention d'oléfines de géométrie (*Z*).

C. Synthèse de silanes vinyliques

L'objectif de ce chapitre étant de proposer un nouveau mode de synthèse diastéréosélective d'oléfines, nous avons dans un premier temps opté pour un groupement *Y* silylé, compatible avec une addition radicalaire (**Schéma IV-14**). Si l'addition/élimination radicalaire se révèle efficace avec ce type de substrat **IV-3** et qu'elle conduit à un seul isomère géométrique **IV-2**, une déprotection du groupement silylé en conditions basiques ou acides permettrait d'accéder à une oléfine **IV-1** de géométrie (*Z*).

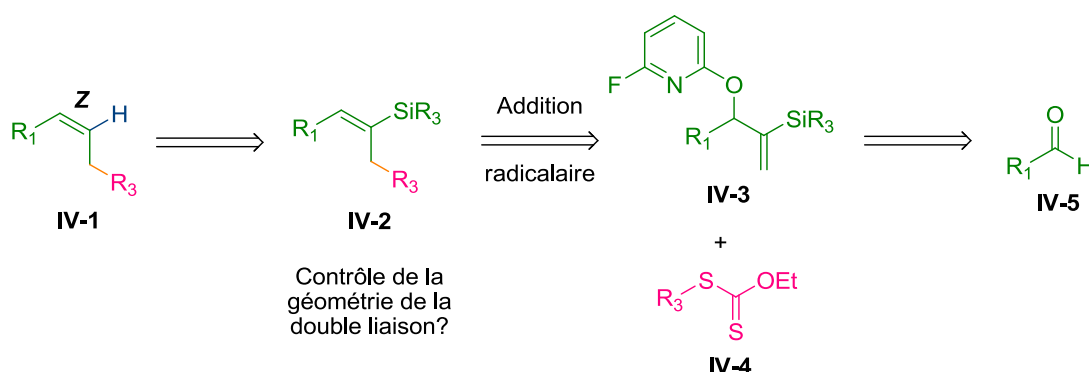


Schéma IV-14 – Rétrosynthèse d'oléfines de géométrie (Z) en utilisant des dérivés silylés.

Afin de réaliser l'addition radicalaire, nous nous sommes attelés à la synthèse des précurseurs silylés **IV-3**. L'addition du lithien issu de l'échange brome-lithium entre le *tert*-butyllithium et l'oléfine commerciale **IV-6** sur l'hydrocynamaldéhyde a conduit à l'alcool allylique **IV-7a** avec un bon rendement de 65% (**Schéma IV-15**). Ce dernier a été engagé dans une étape de substitution nucléophile aromatique afin de mettre en place le motif fluoropyridyle. Malheureusement, celle-ci s'est révélée infructueuse dans des conditions classiques. En effet, seuls l'alcène **IV-8**, issu de la déprotection du groupement silylé, et l'oléfine **IV-9** générée par un réarrangement de Brook ont pu être isolés.

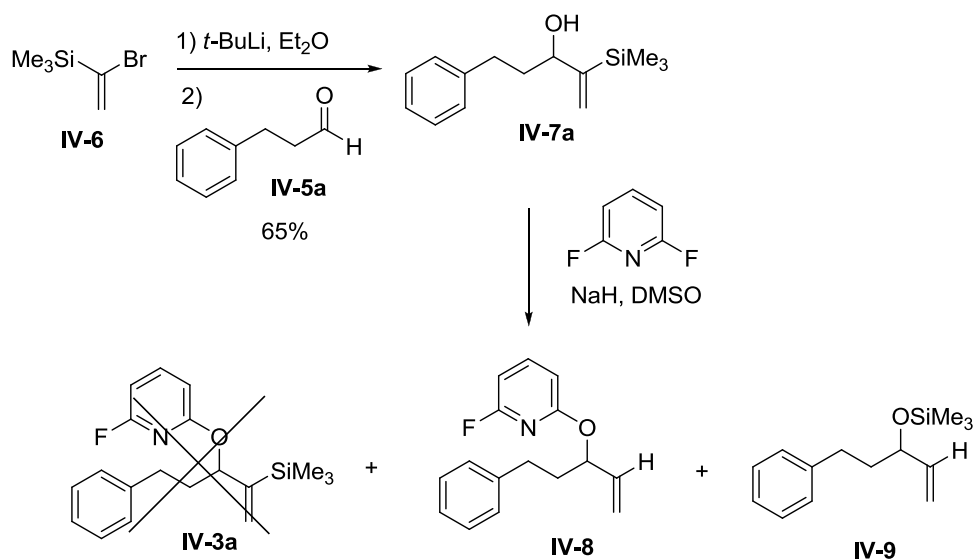


Schéma IV-15 – Echec de la protection de l'alcool **IV-7a**.

Afin de prévenir la déprotection du groupement silylé par les ions fluorures libérés par la réaction, cinq équivalents de triméthylsilane vinylique ont été ajoutés au milieu réactionnel, cependant aucune amélioration n'a été notée. Pour éviter la déprotection du groupement silylé, l'alcool **IV-7a** pourrait être protégé par la 2,6-chloropyridine. Cependant, le problème de réarrangement de Brook subsisterait et la substitution nucléophile aromatique serait beaucoup plus difficile.

Au vu de ces résultats, nous avons opté pour un groupement fonctionnel, plus robuste dans des conditions basiques et relativement volumineux : le groupe thiophénoxy.

D. Synthèse de sulfures vinyliques

Afin de mettre en place une double liaison de configuration (Z), la même séquence réactionnelle a donc été proposée avec le groupe Y égal au groupe thiophénoxy (*Schéma IV-16*).

Cette fois-ci, les oléfines **IV-1** de configuration (Z) pourraient être obtenues après oxydation du sulfure vinylique **IV-10** en sulfone vinylique suivie d'une réduction stéréosélective de cette fonctionnalité. Cette étape de fonctionnalisation fait appel à la chimie développée par le professeur Julia et sera détaillée dans la suite de ce chapitre.

Pour que la géométrie de la double liaison soit parfaitement contrôlée, il est nécessaire que le sulfure vinylique **IV-10** soit formé avec la géométrie (E) lors de la réaction d'addition/fragmentation radicalaire.

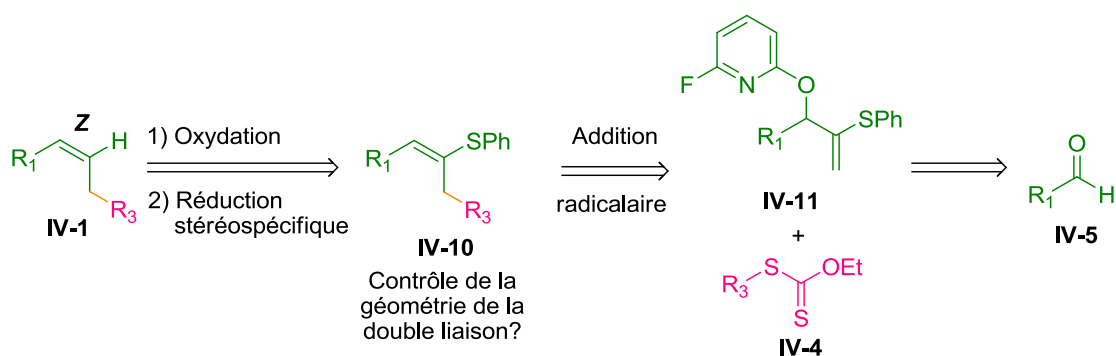


Schéma IV-16 – Rétrosynthèse d'oléfines de géométrie (Z) en utilisant des dérivés soufrés.

1. Préparation des précurseurs radicalaires

Le premier objectif a consisté à synthétiser les précurseurs **IV-11**, qui sont accessibles en seulement deux étapes. L'anion issu du phényl sulfure vinylique¹⁰⁴ **IV-12** a tout d'abord été additionné sur le dérivé carbonylé **IV-5** pour conduire à l'alcool allylique **IV-13** qui a été activé par la 2,6-difluoropyridine en présence d'hydrure de sodium (*Schéma IV-17*).¹⁰⁵

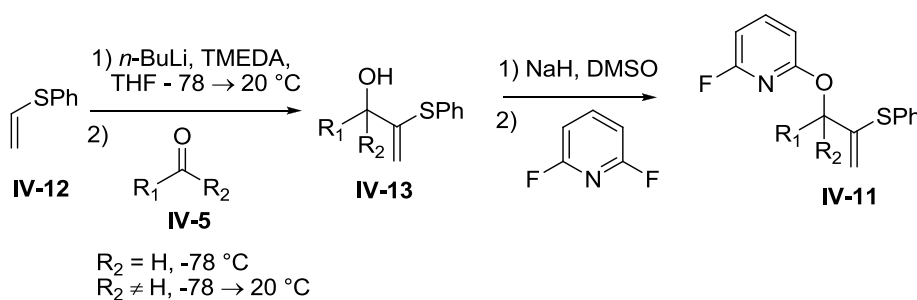


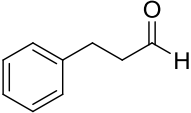
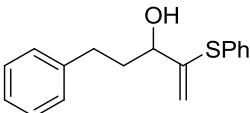
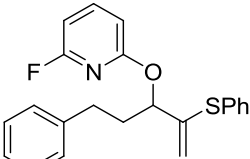

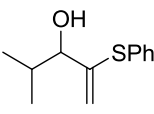
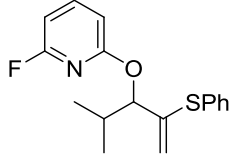
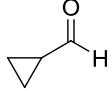
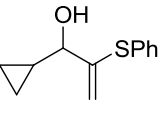
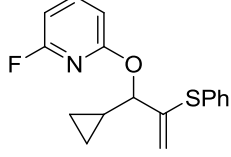
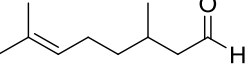
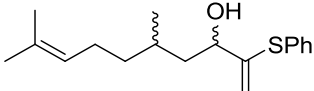
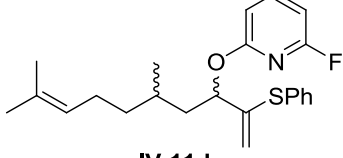
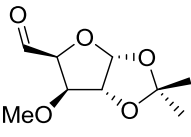
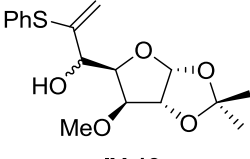
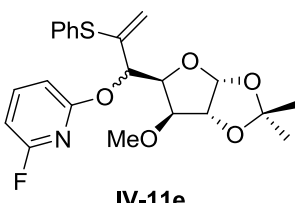
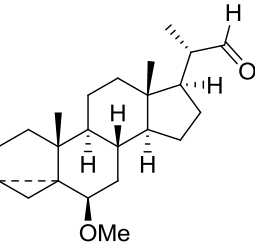
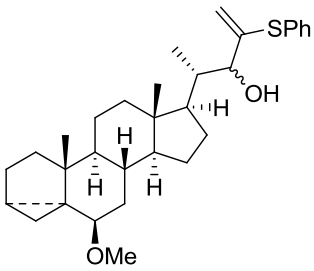
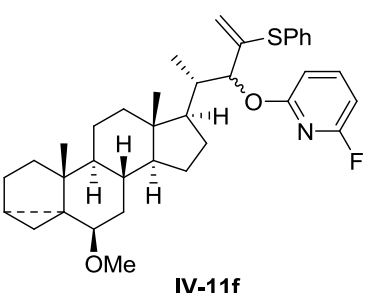
Schéma IV-17 – Voie de synthèse des précurseurs radicalaires IV-11.

Les rendements d'addition du vinylolithien sur les dérivés carbonylés **IV-5** sont généralement très bons et supérieurs à ceux rapportés dans la publication d'origine : ils sont compris entre 58% et 85% (*Tableau IV-1*). Dans le cas des cétones, il a été nécessaire, suite à leur ajout à -78°C , de placer le mélange réactionnel à température ambiante afin d'obtenir une conversion totale de l'oléfine **IV-12**. Notons que lorsque l'aldéhyde ou la cétone **IV-5** n'est pas un produit commercial, les conditions ont été modifiées et l'électrophile a été utilisé comme réactif limitant (entrées **e** et **f**).

Les éthers de fluoropyridyle **IV-11** ont été préparés avec des rendements très satisfaisants (63%-88%). De manière générale, l'activation des alcools allyliques tertiaires **IV-13**, dérivés de cétones, s'est effectuée plus lentement et a conduit à de moins bons rendements.

¹⁰⁴ (a) Smith, M. B. *Synth. Comm.* **1986**, 16, 85. (b) Paquette, L. A.; Carr, R. V. C. *Organic. Syntheses Coll.* Vol. 7, p. 453 (1990); Vol. 64, p.157 (1986).

¹⁰⁵ (a) Foubelo, F.; Gutierrez, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8173. (b) Yus, M.; Gutierrez, A.; Foubelo, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4411.

	Dérivé carbonylé (IV-5)	Sulfure vinylique (IV-13)	Ether de fluoropyridyle (IV-11)
a	 IV-5a	 IV-13a 78%	 IV-11a 88%
b	 IV-5b	 IV-13b 58%	 IV-11b 82%
c	 IV-5c	 IV-13c 82%	 IV-11c 88%
d	 IV-5d	 IV-13d 85%	 IV-11d 79%
e	 IV-5e	 IV-13e 69%	 IV-11e 91%
f	 IV-5f	 IV-13f 75%	 IV-11f 80%

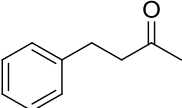
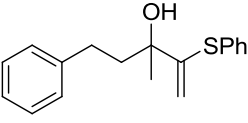
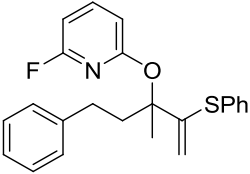
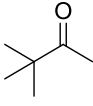
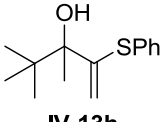
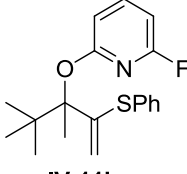
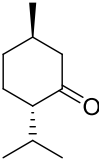
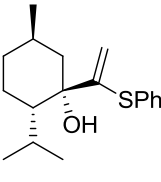
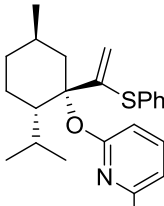
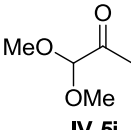
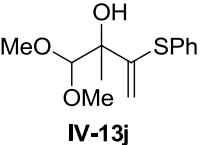
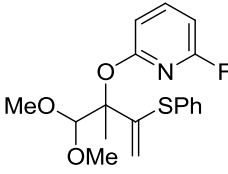
g	 IV-5g	 IV-13g 80%	 IV-11g 78%
h	 IV-5h	 IV-13h 70%	 IV-11h 63%
i	 IV-5i	 IV-13i 85%	 IV-11i 62%
j	 IV-5j	 IV-13j 69%	 IV-11j 86%

Tableau IV-1 – Préparation des précurseurs d'addition radicalaire.

Nous disposons maintenant d'une voie d'accès efficace aux précurseurs d'addition/fragmentation **IV-11** que nous pouvons mettre à profit pour obtenir des sulfures vinyliques tri- et tétrasubstitués dont les synthèses existantes seront brièvement décrites au point suivant.

2. Synthèse existantes des sulfures vinyliques

Il existe quatre grandes familles de réaction permettant la synthèse de sulfures vinyliques **IV-10** (*Schéma IV-18*). Trois possèdent comme caractéristique l'utilisation d'un alcyne et un thiol comme substrats de départ.

On distingue :

- L'addition radicalaire d'un radical soufré R_1S^\bullet (voie A).¹⁰⁶
- L'addition d'un thiol catalysée par un métal de transition (voie B).¹⁰⁷
- L'attaque nucléophile d'un thiolate (voie C).¹⁰⁸

La dernière voie de synthèse possible est une réaction de carbométallation d'un sulfure propargylique (voie D).¹⁰⁹

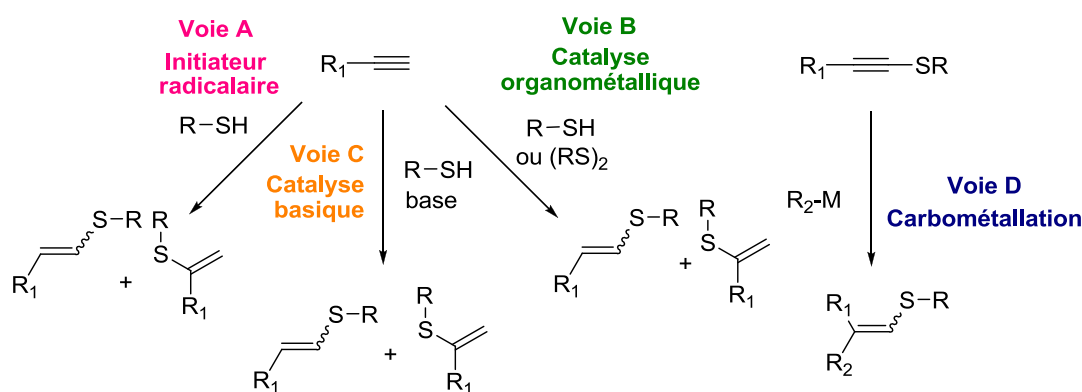


Schéma IV-18 – Principales voies de synthèse des sulfures vinyliques.

Il est intéressant de noter que très peu de méthodes permettent de synthétiser des sulfures vinyliques trisubstitués de manière efficace. En effet, la majorité de ces stratégies souffre d'un manque de contrôle de la régiosélectivité dans le cas où un alcyne disubstitué est utilisé. Nous allons proposer dans la suite de ce chapitre une nouvelle méthode fondée sur une réaction d'addition/fragmentation permettant de régler ce problème de régiosélectivité.

¹⁰⁶ (a) Ichinose, Y.; Wakamatsu, K.; Nozaki, K.; Birbaum, J.-L.; Oshima, K. Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1987**, 1647.

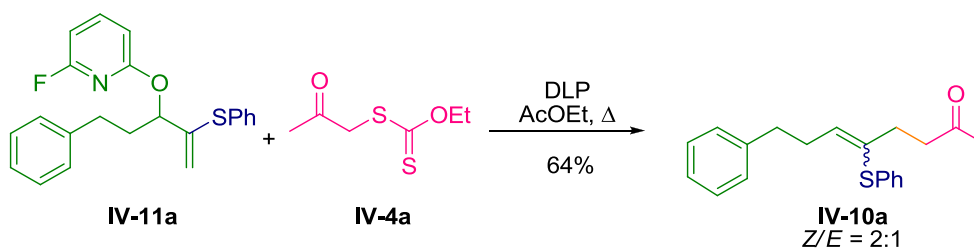
¹⁰⁷ (a) Hua, R.; Takeda, H.; Onozawa, S.-Y.; Abe, Y.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 263. (b) Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5902. (c) Ogawa, A.; Ikeda, T.; Kimura, K.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5108. (d) Wang, Z.-L.; Tang, R.-H.; Luo, P.-S.; Deng, C.-L.; Zhong, P.; Li, J.-H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10670.

¹⁰⁸ Kondoh, A.; Takami, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6468.

¹⁰⁹ (a) Trost, B. M.; Matelich, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9007. (b) Rao, S. A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5735. (c) Normant, J.F.; Quirion, J.C.; Alexakis, A.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3955. (d) Takahashi, Y.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5943.

3. Addition/Fragmentation radicalaire

Un premier essai d'addition/fragmentation a été réalisé avec le xanthate **IV-4a** et l'éther de fluoropyridyle **IV-11a** dans les conditions préalablement mises au point par le docteur Béatrice Quiclet-Sire. Le sulfure vinylique désiré **IV-10a** a pu être obtenu avec un bon rendement de 64%, mais avec une mauvaise stéréosélectivité en faveur de l'isomère de configuration (Z) (*Schéma IV-19*). Ce résultat peut être mis en parallèle avec la valeur de A (différence d'énergie entre les deux conformations chaise d'un cyclohexane possédant un groupement Y). La valeur de A nous renseigne sur l'encombrement stérique généré par un groupement Y. Dans le cas où Y = SPh, A vaut 0,8, ce qui est assez faible et ce qui va dans le sens de la mauvaise stéréosélectivité obtenue.¹¹⁰ La géométrie de la double liaison de l'isomère géométrique a pu être déterminée grâce à une expérience réalisée ultérieurement avec la sulfone vinylique correspondante **IV-15a**.



*Schéma IV-19 – Synthèse du sulfure vinylique **IV-10a** trisubstitué par addition-fragmentation.*

Malgré ce résultat décevant, nous avons décidé d'exemplifier cette réaction afin d'exploiter le potentiel synthétique des sulfures vinyliques. Comme nous pouvons le remarquer dans le *tableau IV-2*, les conditions réactionnelles se révèlent assez douces pour permettre de synthétiser des sulfures vinyliques trisubstitués présentant diverses fonctionnalités. Ces dernières pourraient dans un second temps réagir avec la fonction sulfure vinylique pour conduire à de nombreuses structures intéressantes. Les sulfures vinyliques **IV-10** ont pu être obtenus avec des rendements corrects à bons (50%-77%) avec un rapport des isomères géométriques égal à 2:1 en faveur de l'isomère de configuration (Z).

¹¹⁰ Hirsch, *Topics in Stereochemistry*, **1967**, 3, 199; Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *Adv. Alicyclic Chem* **1971**, 3, 139. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, 1993, p. 696. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*, Wiley, 2001, p. 443

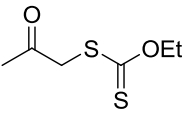
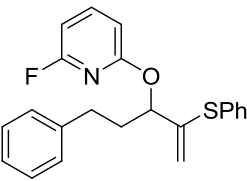
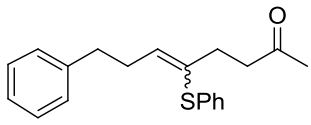
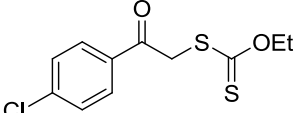
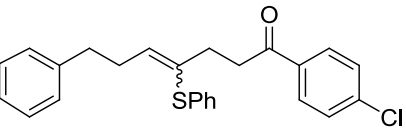
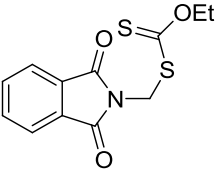
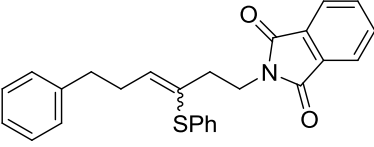
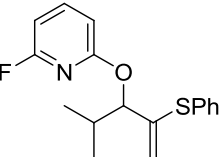
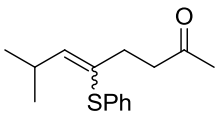
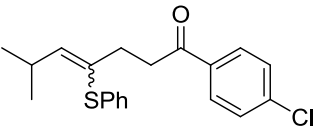
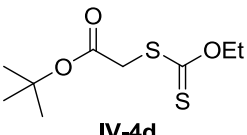
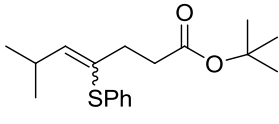
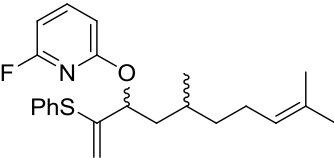
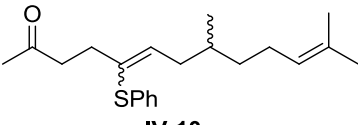
	Xanthate (IV-4)	Oléfine (IV-11)	Sulfure vinylique (IV-10)
a	 IV-4a	 IV-11a	 IV-10a 64%
b	 IV-4b	IV-11a	 IV-10b 60%
c	 IV-4c	IV-11a	 IV-10c 77%
d	IV-4a	 IV-11b	 IV-10d 66%
e	IV-4b	IV-11b	 IV-10e 59%
f	 IV-4d	IV-11b	 IV-10f 71%
g	IV-4a	 IV-11c	 IV-10g 66%

Tableau IV-2 – Synthèse de sulfures vinyliques trisubstitués.

La méthode a également pu être appliquée à la synthèse de sulfures vinyliques tétrasubstitués (**Tableau IV-3**). De nouveau, la méthode se révèle très efficace et permet d'accéder à des structures complexes avec des rendements moyens à bons.

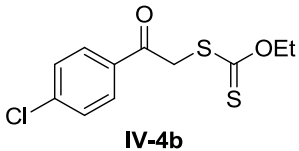
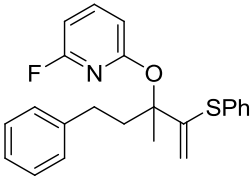
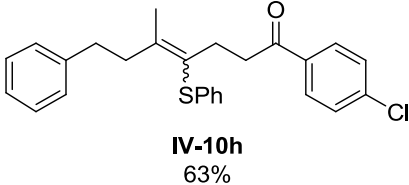
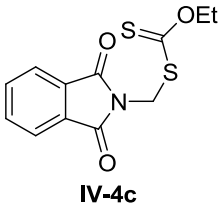
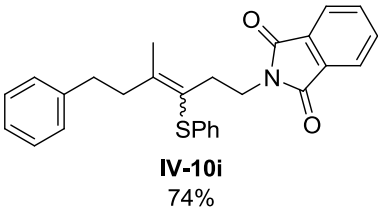
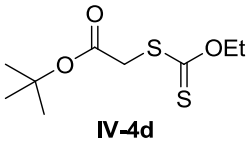
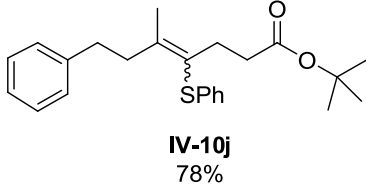
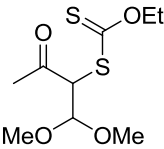
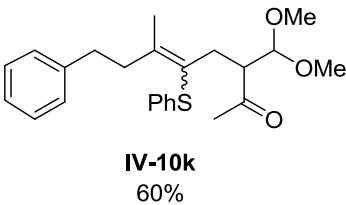
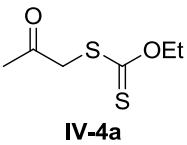
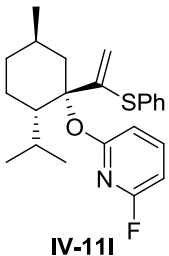
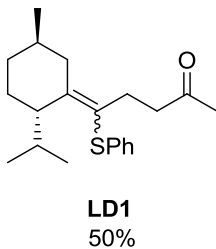
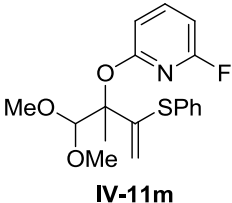
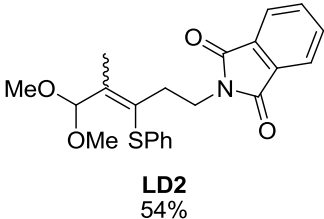
	Xanthate (IV-4)	Oléfine (IV-11)	Sulfure vinylique (IV-10)
h	 IV-4b	 IV-11d	 IV-10h 63%
i	 IV-4c	IV-11d	 IV-10i 74%
j	 IV-4d	IV-11d	 IV-10j 78%
k	 IV-4e	IV-11d	 IV-10k 60%
l¹¹¹	 IV-4a	 IV-11l	 LD1 50%
m¹¹¹	IV-4c	 IV-11m	 LD2 54%

Tableau IV-3 – Synthèse de sulfures vinyliques tétrasubstitués.

¹¹¹ Ces exemples ont été réalisés par le doctorant Laurent Debien.

4. Exploitation de la chimie du soufre

Afin de valoriser les sulfures vinyliques obtenus, le projet a ensuite été repris par le doctorant Laurent Debien. Les principales perspectives sont illustrées sur le *Schéma IV-20*.

De manière générale, l'objectif est de former un carbocation qui peut alors être attaqué par la double liaison nucléophile portant la fonction phényle sulfure pour accéder à des tétrahydropyridines, des cyclopenténones et des cyclopentènes diversément fonctionnalisés.

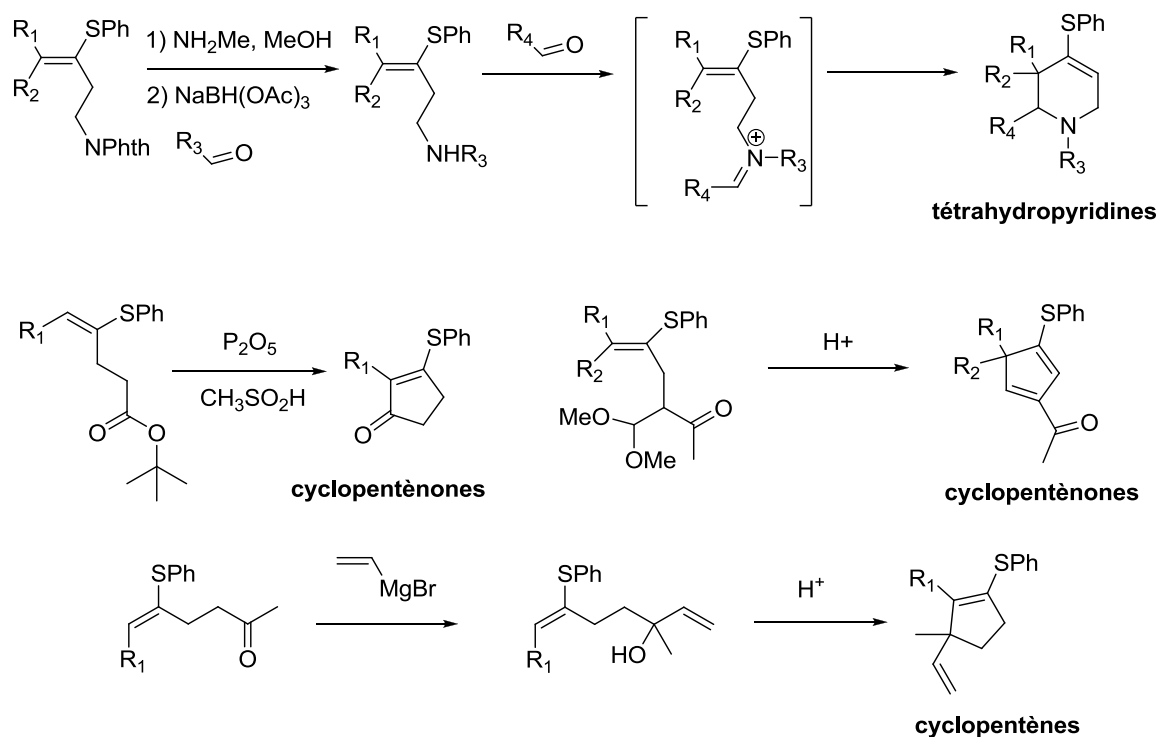
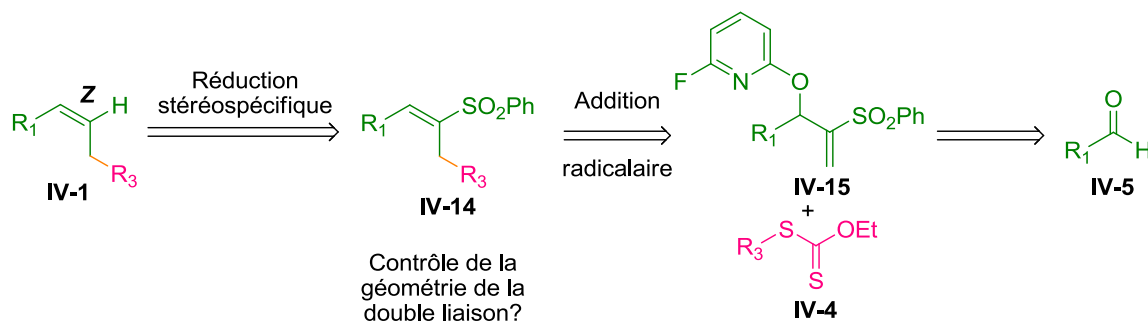


Schéma IV-20 – Exploitation du motif sulfure vinylique.

Il est également possible d'oxyder le sulfure vinylique en sulfoxyde ou sulfone vinylique, ce qui inverse la polarité de l'oléfine et la rend électrophile, ouvrant ainsi d'autres applications synthétiques qui seront explicitées dans le prochain paragraphe.

E. Synthèse de sulfones vinyliques de configuration (*E*)

Afin d'augmenter l'encombrement généré par le groupe Y, nous avons choisi de substituer le sulfure vinylique **IV-10** par la sulfone vinylique **IV-14** (*Schéma IV-21*). Nous espérons ainsi que la contrainte stérique serait suffisamment forte pour que le groupement sulfone se place en *anti* du groupe R₁ et que l'élimination conduise majoritairement à la sulfone vinylique **IV-14** de configuration (*E*).



*Schéma IV-21 – Troisième rétrosynthèse d'oléfines de géométrie (*Z*).*

1. Synthèses existantes

Les principales voies d'accès au motif sulfone vinylique sont résumées sur le *Schéma IV-22*.¹¹²

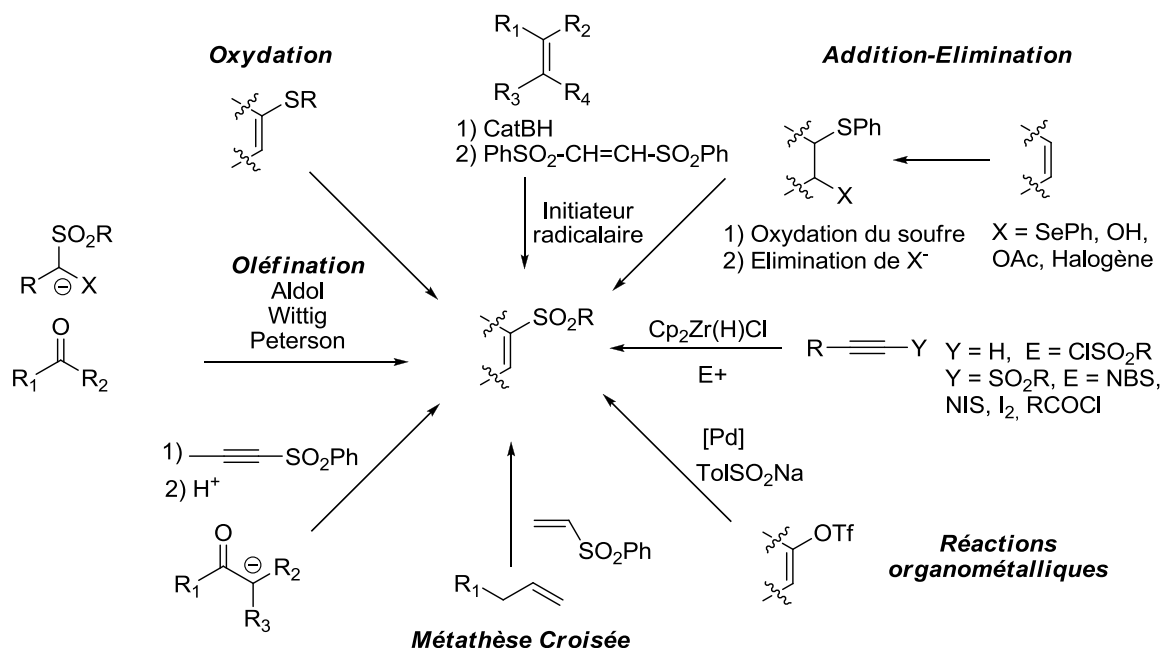


Schéma IV-22 – Principales voies d'accès aux sulfones vinyliques.

¹¹² Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6951.

A notre connaissance, peu de méthodes ont été mises au point pour parvenir à construire des sulfones vinyliques tri- et tétrasubstituées de géométrie fixée.

Grâce à une méthode développée par le professeur Julia, des sulfones vinyliques (*E*) et (*Z*) peuvent être obtenues de manière stéréospécifique en traitant respectivement des β -tosyloxysulfones *anti* ou *syn* avec de la soude (**Schéma IV-23**). Au contraire, des acétoxysulfones aussi bien *syn* qu'*anti* mises en présence de potasse dans du dioxane sec fournissent stéréosélectivement les sulfones vinyliques (*E*) correspondantes.¹¹³

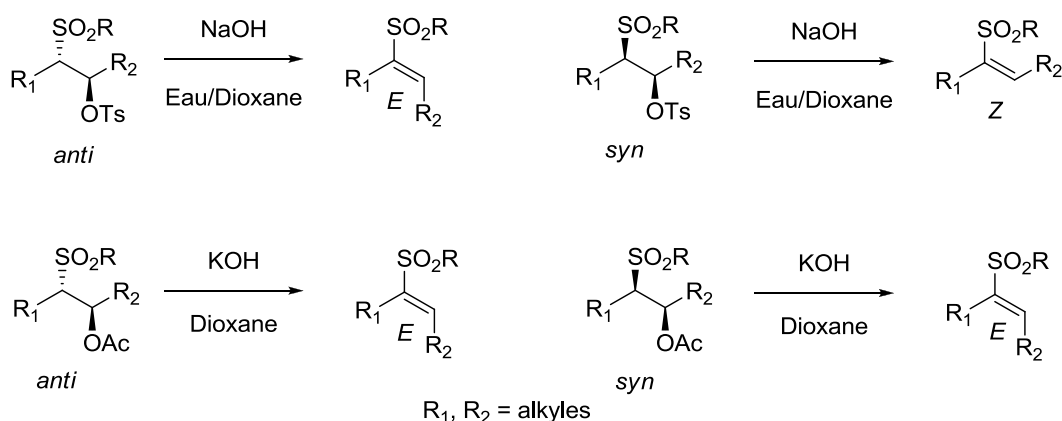


Schéma IV-23 – Synthèse diastéréosélective de sulfones vinyliques trisubstituées par Julia.

Les conditions basiques ne sont cependant pas toujours compatibles avec toutes les fonctionnalités présentes sur la molécule. En outre, la base utilisée doit nécessairement être la potasse afin que la géométrie de la double liaison soit parfaitement contrôlée. En effet, l'emploi du *t*-BuOK sur la sulfone intermédiaire **PR2** a conduit à un mélange équimolaire d'isomères géométriques (**Schéma IV-24**).¹¹⁴

¹¹³ Julia, M.; Launey, M.; Stacino, J.-P.; Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2465.

¹¹⁴ Rotulo-Sims, D.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4147

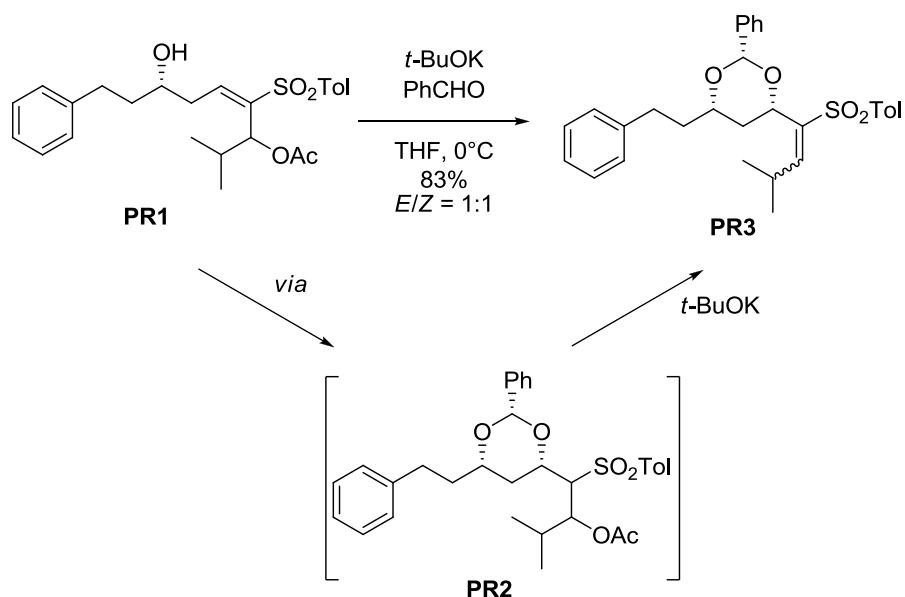


Schéma IV-24 – Obtention de la sulfone vinylique **PR3** sous la forme d'un mélange équimolaire d'isomères géométriques.

Récemment, il a été rapporté une stratégie fondée sur une catalyse à l'irridium permettant d'accéder à des sulfones vinyliques trisubstitués de géométrie (*E*) à partir de sulfinates (**Schéma IV-25**).¹¹⁵ Cette réaction se révèle efficace mais nécessite l'emploi d'un catalyseur et d'un ligand chiral coûteux. Son utilisation en synthèse reste limitée car seuls des sulfones vinyliques méthylées peuvent être obtenues. De plus, la méthode a uniquement été appliquée à des composés possédant peu de groupements fonctionnels.

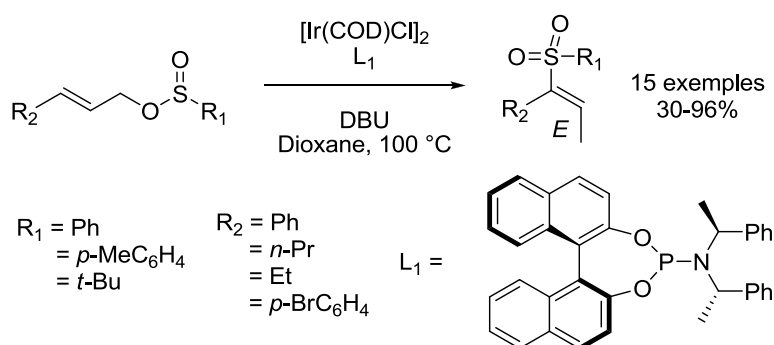


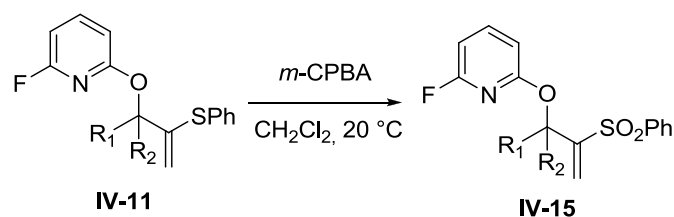
Schéma IV-25 – Synthèse de sulfones vinyliques de configuration (*E*) catalysée à l'irridium.

¹¹⁵ Xu, Q.-L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 800.

Afin de compléter les voies d'accès aux sulfones vinyliques trisubstituées de géométrie fixée, nous avons souhaité mettre au point une nouvelle stratégie pour accéder à ce type de motif. En cas de succès, notre approche serait beaucoup plus générale que les deux précédentes et tolérerait de nombreuses fonctionnalités comme le laissent penser les résultats obtenus avec les sulfures vinyliques.

2. Préparation des précurseurs radicalaires

Les précurseurs d'addition/fragmentation radicalaire **IV-15** peuvent être formés par simple oxydation de l'éther de fluoropyridyle **IV-11** en présence de *m*-CPBA. En l'absence d'autres fonctions oxydables sur les sulfures vinyliques **IV-11**, les sulfones vinyliques **IV-15** ont été préparées avec de très bons rendements sans observation d'oxydations parasites (**Tableau IV-3**). Notons en particulier, que la formation de *N*-oxydes suite à l'oxydation du groupement de 2-fluoropyridyle pourtant rapportée dans la littérature n'a jamais été observée.¹¹⁶



	Sulfure vinylique (IV-11)	Sulfone vinylique (IV-15)	Rdt
a	<p style="text-align: center;">IV-11a</p>	<p style="text-align: center;">IV-15a</p>	83%
b	<p style="text-align: center;">IV-11c</p>	<p style="text-align: center;">IV-15b</p>	91%

¹¹⁶ (a) Chivers, G. E.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.(C)* **1971**, 2867. (b) Bellas, M.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.(C)* **1964**, 4561.

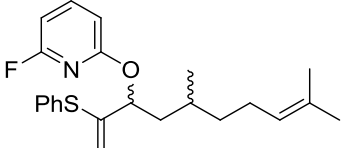
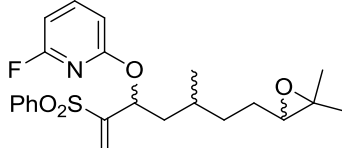
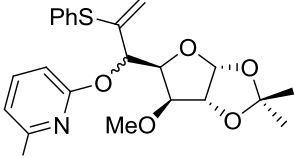
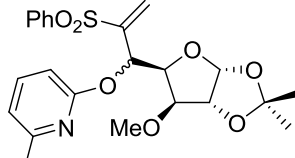
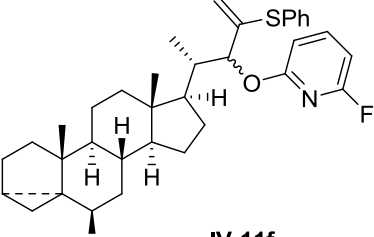
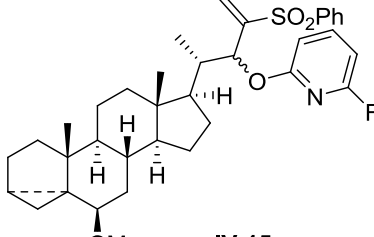
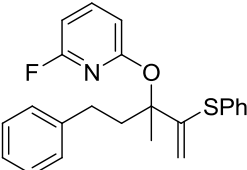
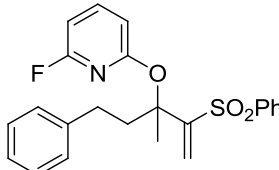
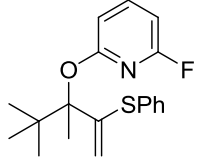
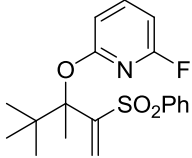
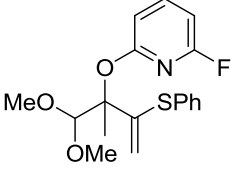
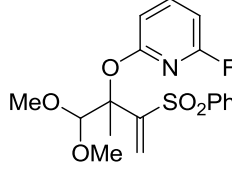
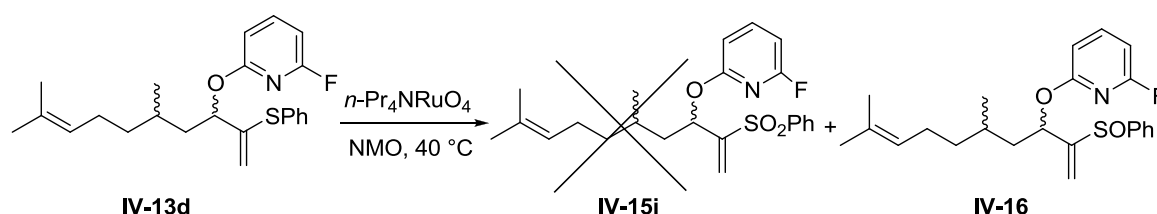
c	 IV-11d	 IV-15c	76 %
d	 IV-11e	 IV-15d	85%
e	 IV-11f	 IV-15e	77%
f	 IV-11g	 IV-15f	86%
g	 IV-11h	 IV-15g	81%
h	 IV-11i	 IV-15h	77%

Tableau IV-4 – Oxydation des sulfures vinyliques **IV-11** en sulfones vinyliques **IV-15**.

Lorsque l'oléfine de départ possède une double liaison riche en électrons, cette dernière est oxydée en époxyde par le *m*-CPBA (entrée **c**). Afin d'étendre la méthode au maximum, nous avons cherché à générer la sulfone vinylique **IV-15i** sans oxyder l'autre double liaison présente dans la molécule.

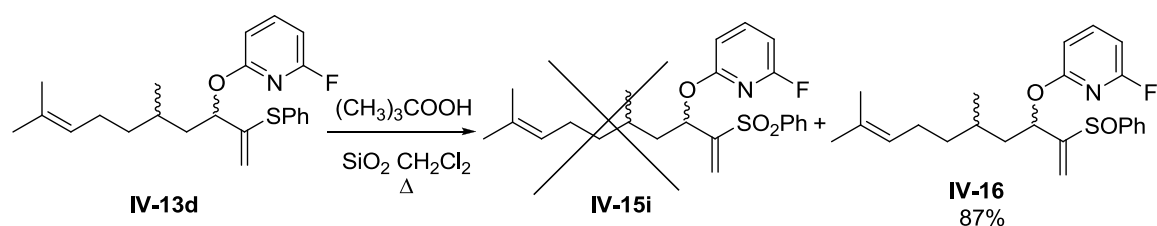
Différents tests ont été entrepris en utilisant de l'acide acétique ou du *m*-CPBA à différentes températures, toutefois aucune expérience n'a été concluante et la sulfone vinylique **IV-15i** n'a jamais pu être obtenue.

Une autre tentative d'oxydation du sulfure vinylique **IV-13d** a été réalisée en utilisant un système combinant le perruthénate de *tétra*-propylammonium (TPAP) en quantité catalytique et le co-oxydant NMO. Malheureusement seul le sulfoxyde **IV-16**, moins réactif vis-à-vis de l'oxydation a été identifié grâce à l'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel (*Schéma IV-26*).¹¹⁷



*Schéma IV-26 – Tentative d'oxydation du sulfure vinylique **IV-13d** en sulfone vinylique **IV-15i**.*

La combinaison de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle et de la silice n'a pas permis d'obtenir la sulfone vinylique **IV-15i** désirée.¹¹⁸ La réaction d'oxydation s'est de nouveau arrêtée au sulfoxyde intermédiaire **IV-16** (*Schéma IV-27*).



*Schéma IV-27 – Tentative d'oxydation du sulfure vinylique **IV-13d** en sulfone vinylique **IV-15i**.*

Une autre voie de synthèse a été envisagée afin d'obtenir le précurseur **IV-15i** de l'addition radicalaire. La fonction sulfone vinylique a tout d'abord été installée avec

¹¹⁷ Guertin, K. R.; Kende, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5369.

¹¹⁸ Breton, G. W.; Fields, J. D.; Kropp, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3825.

succès en engageant le citronellal **IV-5d** dans une réaction de Baylis-Hillmann (*Schéma IV-28*).¹¹⁹ En présence de DABCO et de phényl sulfone vinylique **IV-17**, l'alcool allylique **IV-18** a pu être obtenu avec un rendement de 69% après six semaines de réaction.¹²⁰

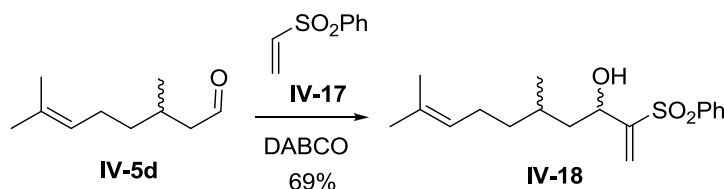


Schéma IV-28 – Synthèse de l'alcool allylique IV-18 à l'aide d'une réaction de Baylis-Hillmann.

Il reste néanmoins l'étape d'activation de l'alcool à effectuer. Dans les conditions classiques de substitution, seuls des produits de dégradation ont été obtenus (*Schéma IV-29*).

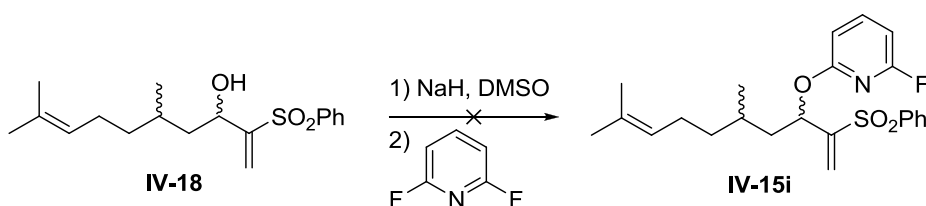


Schéma IV-29 – Tentative de protection de l'alcool allylique IV-18 par la 2,6-difluoropyridine.

A l'heure actuelle, l'oxydation chimiosélective du sulfure vinylique **IV-5d** en sulfone vinylique **IV-15i** reste toujours un problème en raison de la présence de la double liaison trisubstituée riche en électrons.

¹¹⁹ Pour des revues sur la réaction de Baylis-Hillmann, voir : (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (b) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *26*, 1481.

¹²⁰ (a) Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5095. (b) Weichert, A.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4098.

3. Addition radicalaire

Le xanthate **IV-4a** a de nouveau été engagé dans une réaction d'addition/fragmentation mais cette fois-ci, il a été additionné sur la sulfone vinylique **IV-15a**. A notre grand plaisir, la sulfone vinylique trisubstituée **IV-14a** a été obtenue avec une excellente stéréosélectivité ($E/Z > 95:5$) et un rendement semblable à celui obtenu avec le sulfure vinylique **IV-11a** (Schéma IV-30). Remarquons que la stéréosélectivité obtenue est en accord avec la valeur de A égale à 2,5.

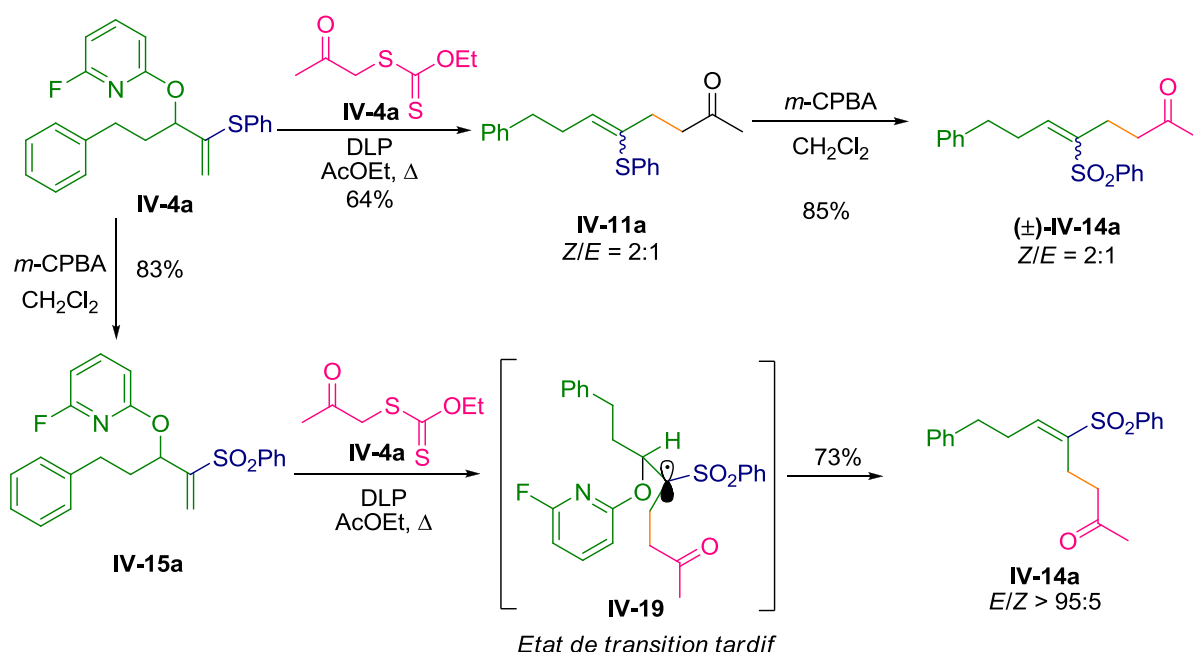


Schéma IV-30 – Synthèse stéréosélective de la sulfone vinylique **IV-14a**.

Il est important de souligner que nous avons additionné avec succès un radical acétonyle à caractère électrophile sur une oléfine elle-même électrophile. Comme nous avons pu le voir au chapitre II, le mécanisme de transfert de xanthate permet d'augmenter le temps de vie du radical intermédiaire et donc de réaliser des réactions difficiles voire impossibles avec les autres méthodes radicalaires.

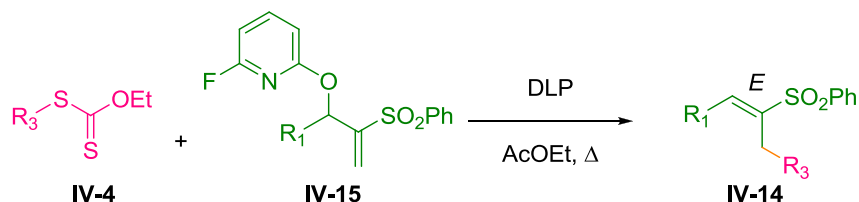
L'élimination du groupement fluoropyridyle étant assez « lente » par rapport au temps de rotation des liaisons C–C, le radical intermédiaire **IV-19** a le temps de se positionner dans sa configuration la plus stable, correspondant à une conformation où la chaîne alkyle et le groupement sulfone sont en *anti*. A l'état de transition, l'augmentation de

l'encombrement stérique autour de l'atome de soufre permet de contrôler parfaitement la géométrie de la double liaison nouvellement formée.

Afin de déterminer la nature de l'isomère majoritairement obtenu lors de la précédente addition radicalaire, le sulfure vinylique **IV-11a** a été oxydé en sulfone vinylique **IV-14a** en présence de *m*-CPBA. La comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C nous ont permis de conclure que c'est l'isomère de géométrie (*Z*) qui avait été majoritairement obtenu.

Dans le but d'illustrer le potentiel synthétique de cette réaction d'addition/fragmentation radicalaire, la formation stéréosélective de sulfones vinyliques trisubstitués a été étendue à des structures plus complexes en utilisant des oléfines dérivées d'aldéhydes (**Tableau IV-5**). Cette méthode tolère de nombreux groupements fonctionnels comme des amides de Weinreb (entrées **b** et **f**), des époxydes (entrée **f**), des α -cétoaldéhydes (entrée **d**), des sucres (entrées **g** et **h**) ou des oxazolidones (entrée **h**).

Pour mettre en avant la richesse de la chimie des xanthates, un xanthate **IV-4j** issu d'une première addition radicalaire du xanthate de diméthylpentanone sur le vinyl pivalate a été engagé dans une réaction d'addition/fragmentation permettant ainsi d'élaborer une structure complexe poly fonctionnalisée en seulement deux étapes (entrée **e**).



Xanthate (IV-4)	Oléfine (IV-15)	Sulfone vinylique (IV-14)
a IV-4a	 IV-15a	 IV-14a 73%
b IV-4f	 IV-15a	 IV-14b 64%

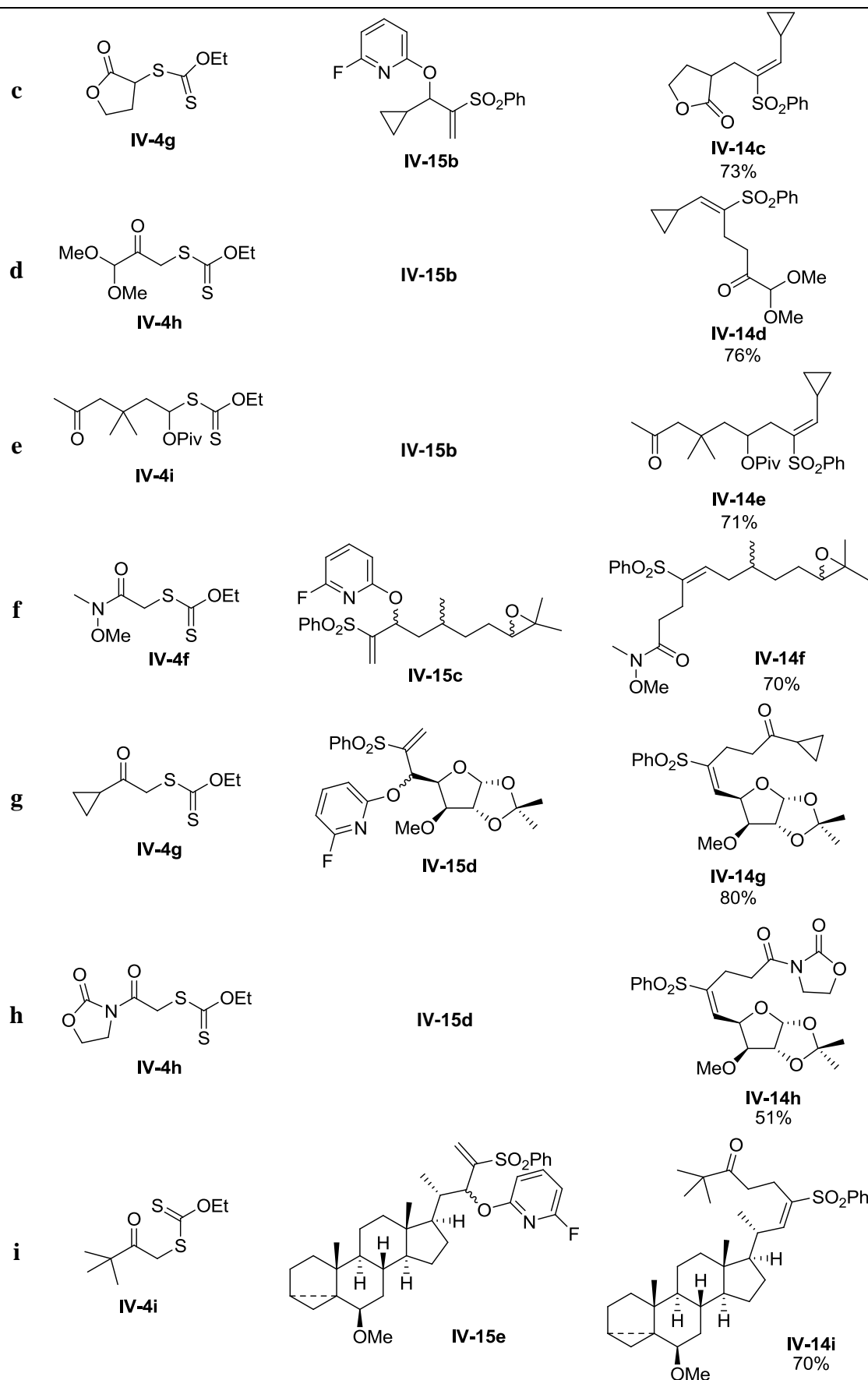


Tableau IV-5 – Synthèse stéréosélective de sulfones vinyliques trisubstituées.

Les sulfones vinyliques trisubstituées ont généralement été préparées avec de bons rendements. Dans le cas de l'exemple **i**, les conditions ont été inversées, l'oléfine **IV-15e** étant placée en défaut. Le xanthate intermédiaire **IV-20** issu de l'addition du xanthate **IV-4i** sur l'oléfine **IV-15e**, a été isolé avec un rendement de 36% puis engagé de nouveau dans une réaction d'élimination pour conduire à la sulfone vinylique **IV-14i** avec un rendement de 62% (*Schéma IV-31*).

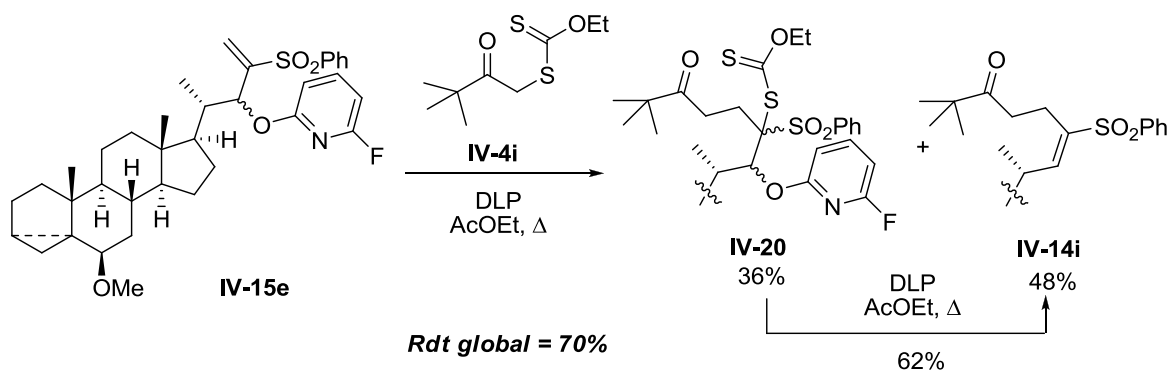


Schéma IV-31 – Isolement du xanthate intermédiaire IV-20.

La méthode a également pu être appliquée à des oléfines dérivées de cétones permettant l'accès à des sulfones vinyliques tétrasubstitués **IV-14** (entrées **j-m**).

Dans ce cas, l'augmentation de la gêne stérique entre les chaînes alkyles affaiblit la liaison C–O et l'élimination du groupement fluoropyridyle est plus rapide.

Lorsque la taille des deux groupements est comparable (entrées **j** et **k**), la géométrie de la double liaison n'est plus complètement contrôlée. L'écart d'énergie entre les deux états de transition de type **IV-19** conduisant aux oléfines de géométrie (*E*) et (*Z*) est plus faible et l'augmentation de la vitesse d'élimination fournit un mélange d'isomères géométriques.

Cependant, dans le cas où une grande différence existe entre les deux substituants (Me vs *t*-Bu, entrée **k** et **l**), la stéréosélectivité de la réaction est restituée et seul l'isomère de configuration (*E*) a été obtenu.

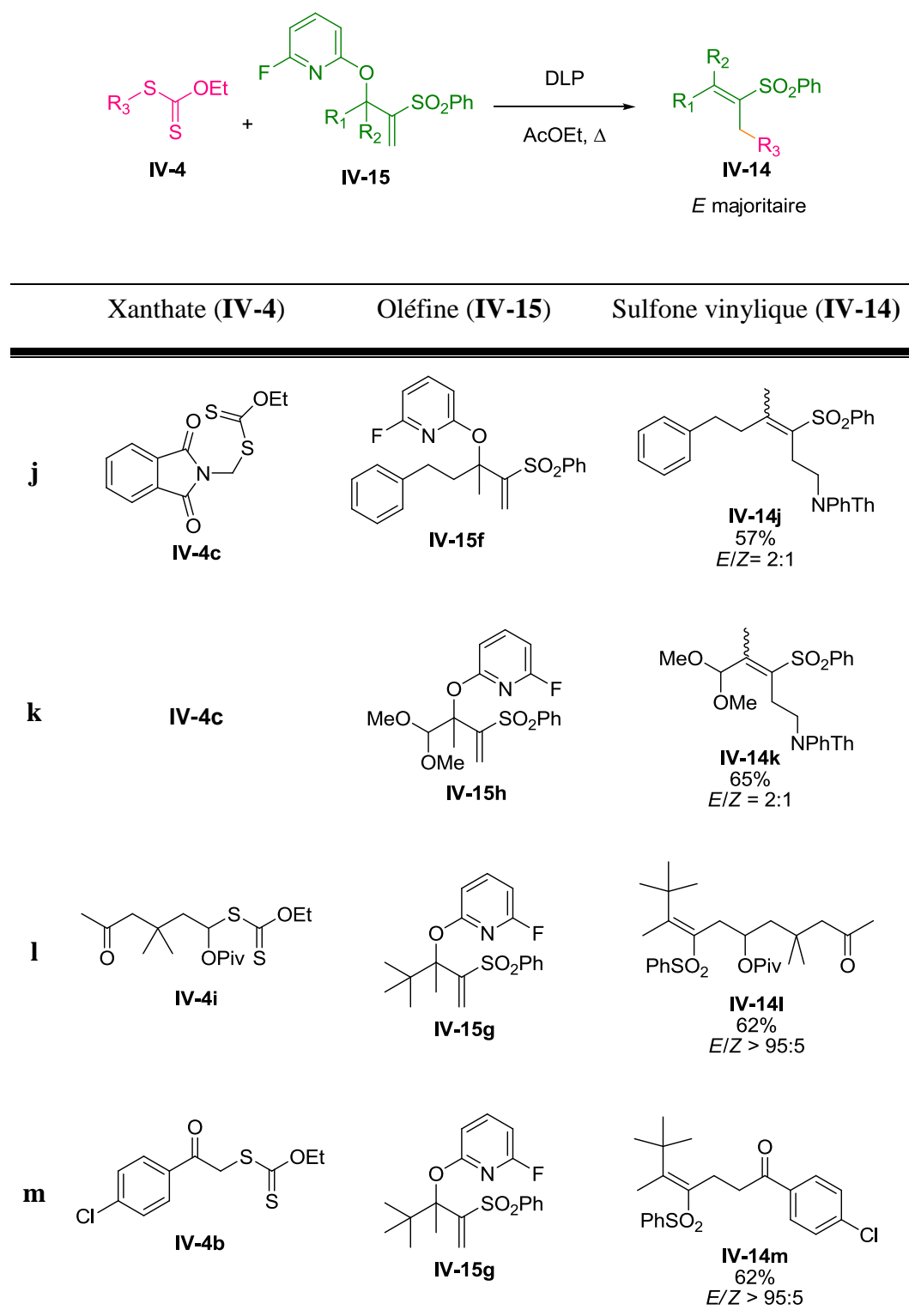


Tableau IV-6 – Synthèse de sulfones vinyliques tétrasubstitués.

Maintenant que nous avons mis au point une méthode de synthèse stéréosélective de sulfones vinyliques de géométrie (*E*), nous allons pouvoir exploiter leur potentiel synthétique pour accéder à des oléfines de géométrie fixée (*Z*) ou (*E*).

III. Synthèse d'oléfines de géométrie contrôlée

A. Synthèse d'oléfines disubstituées de géométrie (*Z*)

Une méthode de désulfonylation faisant intervenir une réaction d'addition conjuguée sur une sulfone vinylique jouant le rôle d'accepteur de Michael a été mise au point par Julia. Celle-ci consiste à traiter la sulfone vinylique par du dithionite de sodium en milieu basique (NaHCO_3 ou Na_2CO_3) dans un mélange DMF/eau, éthanol/eau ou bien, en présence d'un agent de transfert de phase dans un mélange cyclohexane/eau. Le mélange réactionnel est porté à chaud pour obtenir de manière stéréospécifique l'oléfine de configuration (*E*) ou (*Z*), en fonction de la géométrie de la sulfone vinylique de départ (*Schéma IV-32*).¹²¹

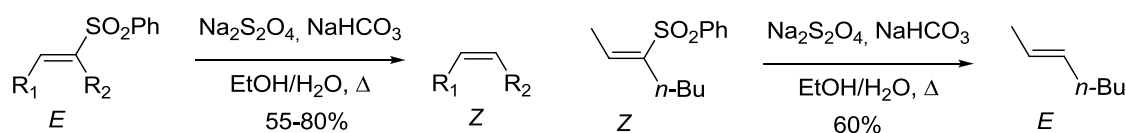


Schéma IV-32 – Synthèse stéréospécifique d'alcènes à partir de sulfones vinyliques.

Le mécanisme proposé par Julia pour expliquer la rétention de configuration observée fait intervenir une addition *syn* de type Michael d'un anion sulfoxyolate HSO_2^- (obtenu après dismutation de l'anion dithionite) sur la double liaison, suivie de l'élimination *anti* de dioxyde de soufre et de sulfinat (voie (a) *Schéma IV-33*).¹²² L'addition *syn* a été démontrée par marquage au deutérium; par contre, l'étape d'élimination *anti* reste encore spéculative. Une alternative à cette élimination *anti* a été proposée par Julia, il est en effet possible de considérer la formation d'une épisulfone (voie (b)).

¹²¹ (a) Julia, M. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 763. (b) Bremner, J.; Julia, M.; Launey, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3265. (c) Julia, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2469.

¹²² Julia, M.; Lauron, H.; Stacino, J.-P.; Verpeaux, J.-N.; Jeannin, Y.; Dromzee, Y. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2475.

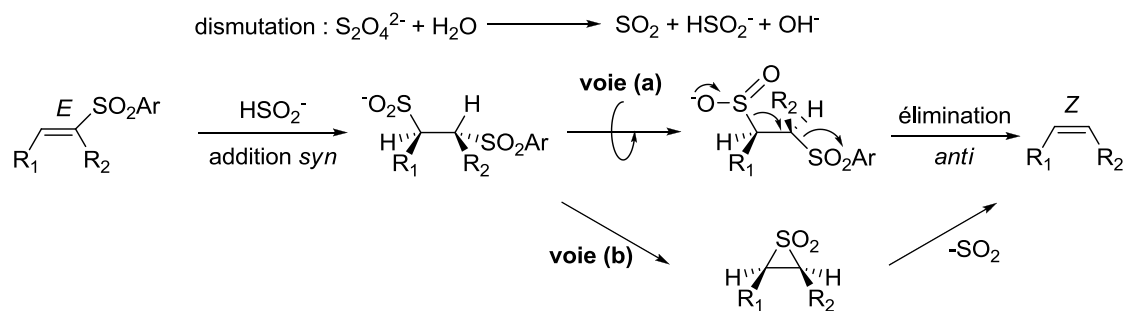


Schéma IV-33 – Mécanisme de désulfonylation proposé par Julia.

Cette méthode a été appliquée entre autres à la synthèse de différentes phéromones (**Schéma IV-34**).¹²³ Cependant, le nombre restreint de voies d'accès à des sulfones vinyliques trisubstitués de géométrie fixée a grandement limité son utilisation en synthèse.

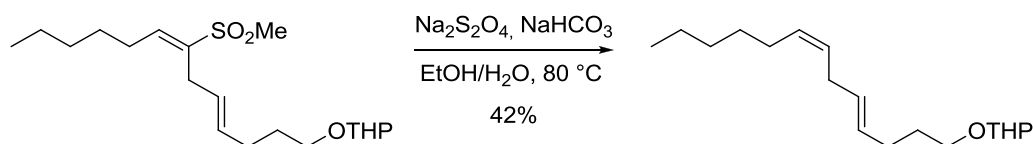


Schéma IV-34 – Synthèse d'une phéromone par désulfonylation.

La sulfone vinylique **IV-14a** a été engagée dans une réaction de désulfonylation en présence de dithionite de sodium et de bicarbonate de sodium au reflux de l'éthanol (**Schéma IV-35**). L'oléfine **IV-1a** a ainsi pu être obtenue sous la forme d'un seul isomère géométrique (*Z*) avec un bon rendement de 71%.

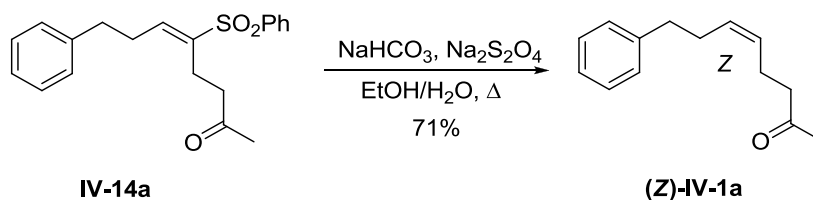


Schéma IV-35 – Désulfonylation de la sulfone vinylique **IV-14a**.

¹²³ Pour des applications de la désulfonylation réductrice en synthèse, voir : (a) Porta, A.; Re, S.; Zandoni, G.; Vidari, G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3989. (b) Conreaux, D.; Bossharth, E.; Monteiro, N.; Desbordes, P.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7917. (c) Kumareswaran, R.; Balasubramanian, T.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8157. Pour une revue sur la désulfonylation réductrice, voir : (d) Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547. Pour une étude sur les conditions expérimentales, voir : Holmes, A. B.; Pooley, G. R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7775.

Les mêmes conditions réactionnelles appliquées à la sulfone vinylique **IV-14b** ont permis d'installer une double liaison de géométrie (*Z*) avec une excellente stéréosélectivité et un bon rendement de 76%, sans toucher à l'amide de Weinreb (*Schéma IV-36*).

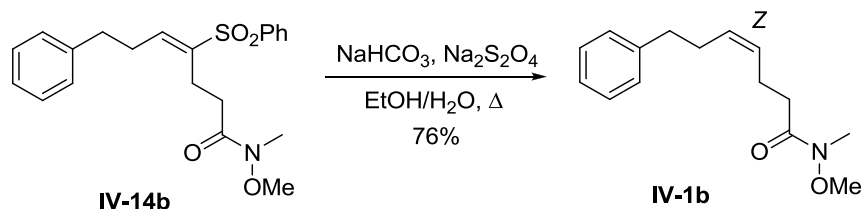


Schéma IV-36 – Réduction stéréospécifique de la sulfone vinylique IV-14b.

Une désulfonylation réductrice sur une structure plus complexe comme le dérivé du glucose **IV-14g** a conduit à l'oléfine disubstituée **IV-1c** de géométrie (*Z*) avec un très bon rendement de 80% (*Schéma IV-37*). Il est intéressant de souligner que durant sa thèse, Nicolas Charrier a pu accéder à un analogue sous la forme de l'isomère de configuration (*E*), plus stable et ce en utilisant le substrat vinylique non substitué.

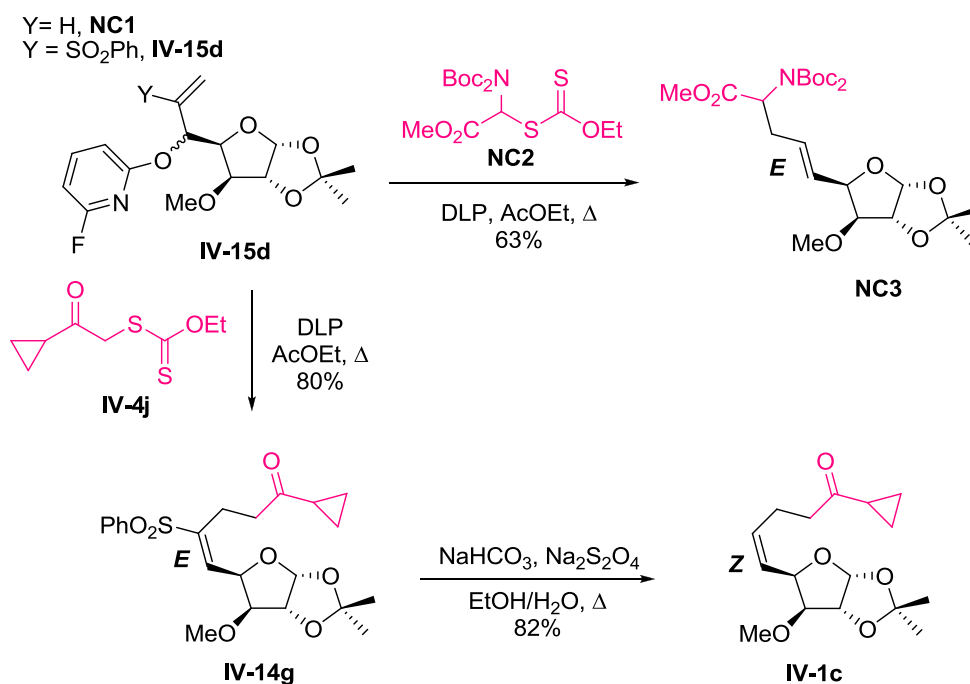


Schéma IV-37 – Synthèses diastéréosélectives d'oléfines à partir d'un dérivé du glucose.

Un essai de réduction sur la sulfone vinylique tétrasubstituée **IV-14k** a été réalisé dans des conditions identiques de réaction (*Schéma IV-38*). Malheureusement, l'encombrement stérique semble trop important pour permettre l'addition de Michael, et seule la sulfone vinylique de départ **IV-14j** est isolée après une nuit au reflux.

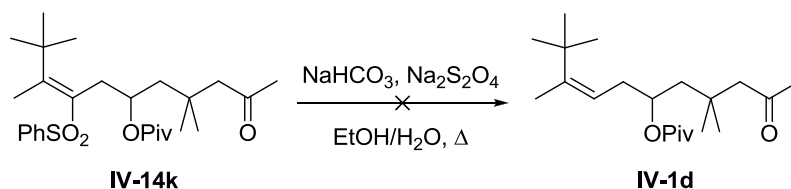


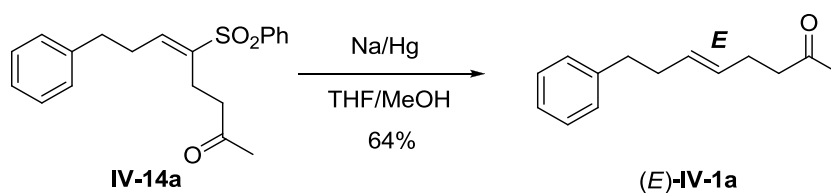
Schéma IV-38 – Tentative de désulfonylation réductrice sur une sulfone vinylique tétrasubstituée.

Aucun exemple de désulfonylation réductrice de sulfones vinyliques tétrasubstitués n'a été rapporté dans la littérature. Nous n'avons donc pas poussé l'étude de cette réaction même si un changement de solvant ou l'addition d'un agent de transfert de phase auraient pu permettre de synthétiser l'oléfine trisubstituée **IV-1d** de géométrie (*Z*).

Notons qu'une autre méthode d'accès aux oléfines trisubstituées de géométrie (*Z*) sera présentée au point C.

B. Synthèse d'oléfines disubstituées de géométrie (*E*)

En s'appuyant sur une autre méthode développée par Julia, il est possible d'installer une double liaison de configuration (*E*) à partir de la même sulfone vinylique de départ **IV-14a**. En présence d'amalgame de sodium, la double liaison de géométrie (*E*) a pu être créée avec un rendement de 64% (*Schéma VI-39*).



*Schéma IV-39 – Synthèse de l'oléfine IV-14a de géométrie (*E*).*

Du fait du mécanisme mis en jeu, seul l'isomère géométrique le plus stable est obtenu quelle que soit la géométrie de la double liaison de la sulfone vinylique (*Schéma IV-40*).

En effet, ce type de réaction procède par deux transferts monoélectroniques successifs. Un premier transfert conduit à un intermédiaire radical vinylique qui s'inverse très rapidement avant que le second transfert d'électron conduisant à l'anion vinylique n'ait lieu.

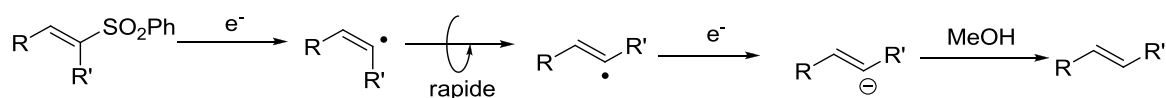


Schéma IV-40 – Mécanisme de désulfonylation réductrice en présence d'amalgame de sodium.

Cette méthode a ainsi pu être appliquée par Danishefsky dans la synthèse de la rapamycine (*Schéma IV-41*).¹²⁴ La désulfonylation réductrice a pu être effectuée avec un excellent rendement de 85% sur une structure complexe sans réduction de l'aldéhyde présent sur cette molécule.

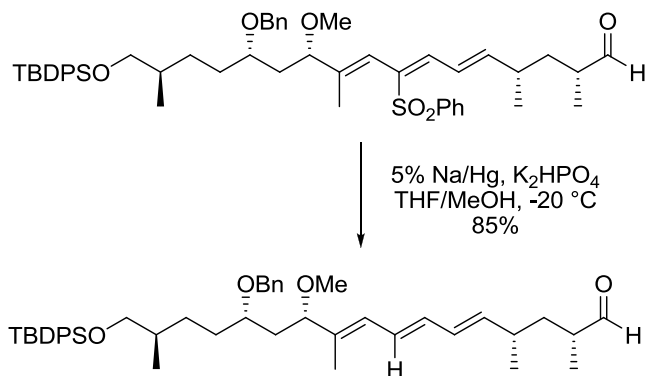


Schéma IV-41 – Application de la désulfonylation réductrice en présence d'amalgame de sodium en synthèse totale.

¹²⁴ Chen, S.-H.; Horvath, R. F.; Joglar, J.; Fisher, M. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5834.

C. Synthèse d'oléfines trisubstituées de géométrie (Z).

Afin de mettre en place une double liaison trisubstituée de géométrie (Z) il est envisageable d'utiliser un couplage organométallique sur une sulfone vinylique trisubstituée de configuration (E).¹²⁵

Une première méthode développée par Julia permet de réaliser une désulfonylation alkylante en couplant un réactif de Grignard et une sulfone vinylique en présence d'une quantité catalytique de fer (II) ou de nickel (II) (**Schéma IV-42**). Pour les halogénures de méthylmagnésium et le bromure de vinylmagnésium, le complexe $\text{Ni}(\text{acac})_2$ donne de meilleurs résultats, alors qu'il est préférable d'utiliser le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ pour les autres halogénures de *n*-alkylmagnésium. Le bromure de phénylmagnésium peut quant à lui être couplé indifféremment avec l'un ou l'autre des catalyseurs.

Soulignons que cette méthode a pu être appliquée à une sulfone vinylique tétrasubstituée permettant ainsi de fournir un intermédiaire avancé de la synthèse de la vitamine D₃ (premier exemple du **Schéma IV-42**).¹²⁶

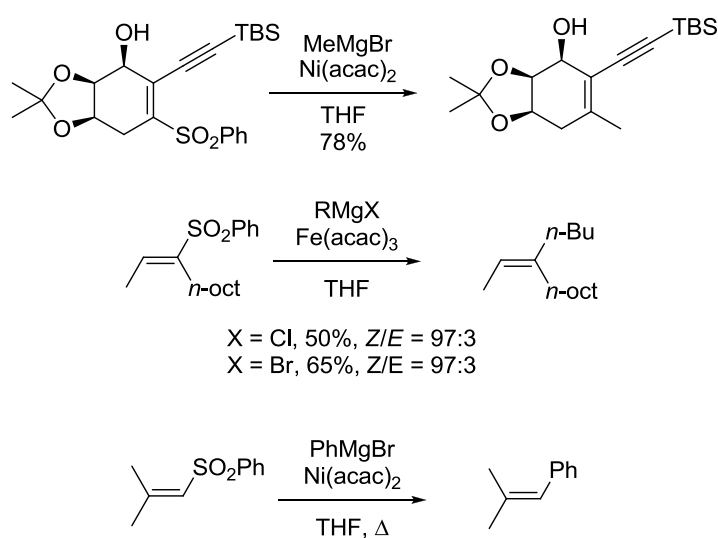


Schéma IV-42 – Exemples de désulfonylation alkylante.

¹²⁵ (a) Fabre, J.-L.; Julia, M. Verpeaux, J.-N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2469. (b) Julia, M.; Stacino, J.-P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2469. (c) Fabre, J.-L.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772. (d) Fabre, J.-L.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4311. (e) Farhat, S.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1410. (f) Farhat, S.; Zouev, I.; Marek, I. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1329.

¹²⁶ Arjona, O.; Iradier, F.; Plumet, J.; Martínez-Alcázar, M. P.; Hernández-Cano, F.; Fonseca, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6741.

Il est également possible de coupler une sulfone vinylique avec un organomagnésien plus complexe comme l'illustre le **Schéma IV-43**. En 1985, Kocienski a décrit la synthèse totale de la (+)-milbemycine β_3 , dans laquelle une désulfonylation alkylante permet d'installer une double liaison trisubstituée de configuration (*E*).¹²⁷ Remarquons que même si le rendement est modeste, le rendement corrigé est lui très bon puisque 60% de la sulfone vinylique de départ a été récupérée après la réaction.

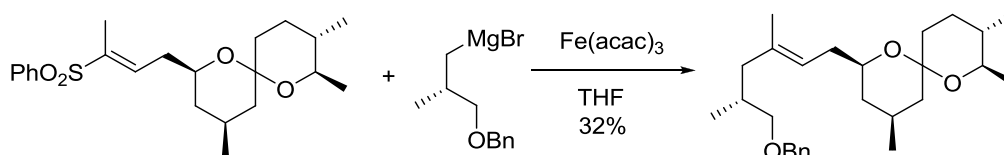


Schéma IV-43 – Application de la désulfonylation réductrice dans la synthèse de la (+)-milbemycine β_3 .

Cette méthode peut également être appliquée pour réaliser une désulfonylation réductrice avec rétention de configuration (**Schéma IV-44**).¹²⁸ Le nickel (II) comme le palladium (II) sont en effet de bons catalyseurs pour réaliser cette transformation, ce dernier donnant de meilleurs résultats en termes de sélectivité et de rendement lorsqu'il est employé en présence de DABCO ou de tributylphosphine.¹²⁹

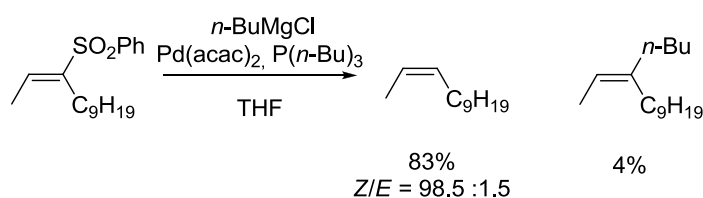


Schéma IV-44 – Désulfonylation réductrice en présence de métaux de transition.

En présence du catalyseur $\text{Ni}(\text{acac})_2$ et de bromure de méthylmagnésium, les sulfones vinyliques **IV-14a** et **IV-14d** ont pu être converties en oléfines trisubstituées de géométrie (*Z*) avec une excellente stéréosélectivité et de très bons rendements (**Schéma IV-45**). Dans les deux cas, la fonction carbonyle a été attaquée par le réactif de Grignard pour

¹²⁷ (a) Street, S. D. A.; Yeates, C. Kocienski, P.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1386. (b) Kocienski, P. J.; Street, S. D. A.; Yeates, C.; Campbell, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2171.

¹²⁸ Fabre, J.-L.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4311.

¹²⁹ Fabre, J.-L.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772.

donner les alcools **IV-21a** et **IV-21b**. Remarquons que le déplacement chimique des protons du méthyle positionné sur la double liaison (1.69 ppm pour **IV-21a** et 1.67 ppm pour **IV-21b**) a permis de déterminer avec certitude la configuration de la double liaison.

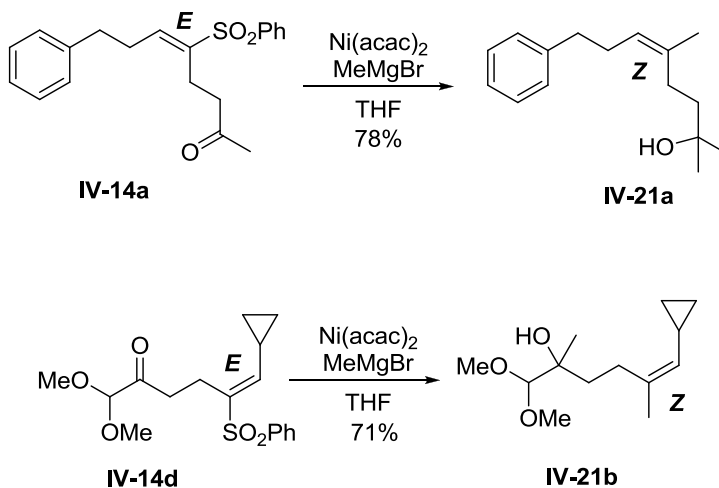


Schéma IV-45 – Synthèse d'oléfines trisubstituées de géométrie (*Z*).

Conclusion

La méthode présentée dans ce chapitre offre la possibilité d'accéder à des sulfones vinyliques trisubstitués de configuration (*E*) avec une excellente stéréosélectivité par le biais d'une addition/élimination radicalaire.

L'approche développée est convergente, flexible et modulable ce qui nous permet d'utiliser la chimie développée par le professeur Julia autour du motif sulfone vinylique, qui restait peu exploitée jusqu'à ce jour en raison de l'insuffisance de voies de synthèse de sulfones vinyliques de géométrie fixée.

Il est ainsi possible de créer efficacement des oléfines disubstituées de géométrie (*Z*) ou (*E*), ainsi que de construire des doubles liaisons trisubstituées de configuration (*Z*) (*Schéma IV-46*).

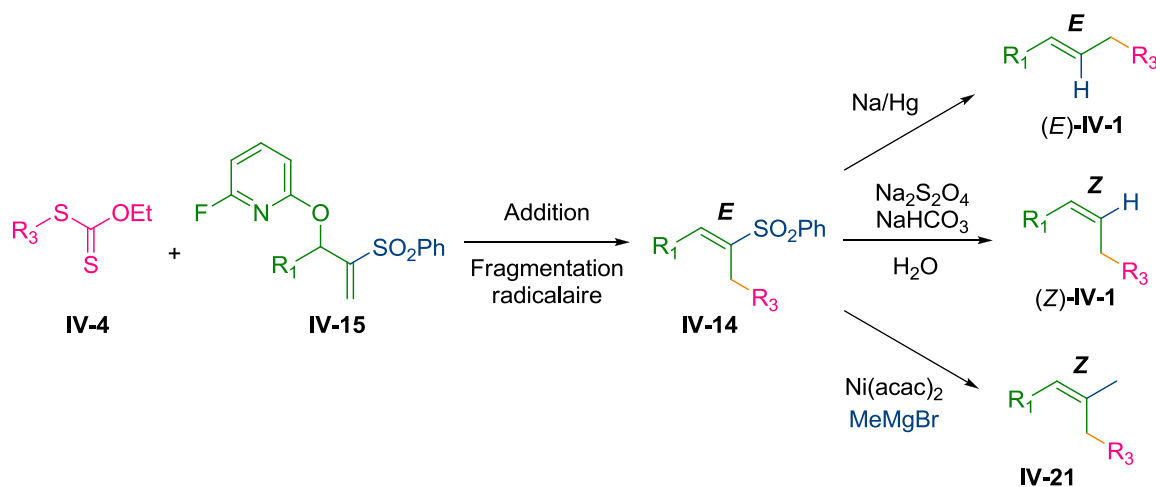


Schéma IV-46 – Synthèse stéréosélective d'oléfines di- et trisubstituées de géométrie (*E*) ou (*Z*).

La compatibilité des conditions de réaction d'addition-fragmentation avec de nombreux groupements fonctionnels constitue un atout de synthèse indéniable rendant notre méthode particulièrement attractive.

Afin d'améliorer le rapport des isomères géométriques dans le cas des sulfones vinyliques tétrasubstituées, il est envisageable d'augmenter l'encombrement stérique généré par le groupe aryle en plaçant des substituants *tert*-butyles sur le cycle aromatique en position *ortho* (**Schéma IV-47**). L'obtention de sulfones vinyliques tétrasubstituées **IV-23** de géométrie (*E*) pourrait ensuite être exploitée pour former des oléfines tri- et tétrasubstituées de configuration fixée.

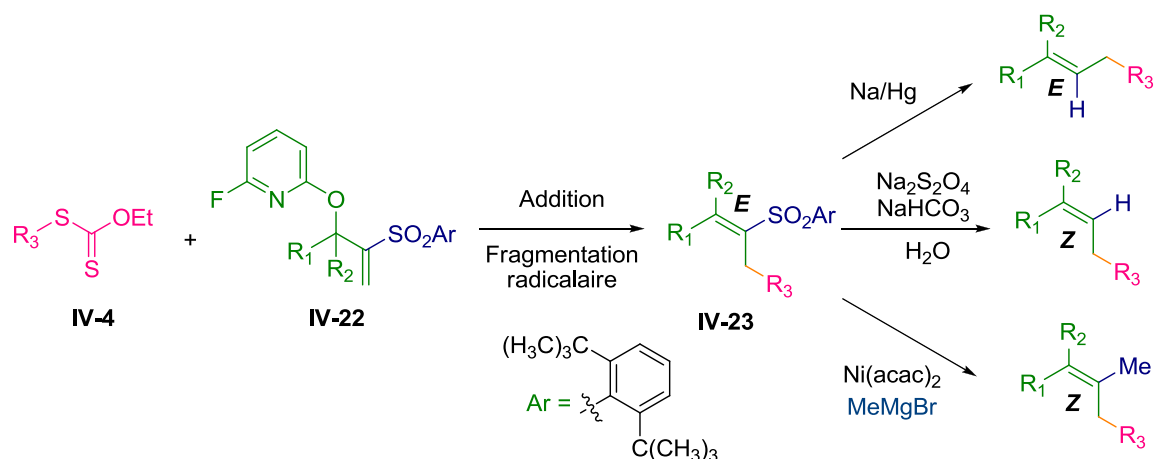


Schéma IV-47 – Synthèse stéréosélective de sulfones vinyliques tétrasubstituées et son exploitation.

Outre la désulfonylation qui a été étudiée dans ce chapitre, le motif sulfone vinylique offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation comme l'illustre le **schéma IV-48**.¹³⁰

¹³⁰ (a) El-Awa, A.; Noshi, M. N.; Mollat du Jourdin, X.; Fuchs, P. L. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2315. (b) Simpkins, N. S. *Sulfones in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Elmsford, NY, 1993; Vol. 1. (c) Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951. (d) Simpkins, N. S. *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 335. (e) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367. (f) Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 903. (f) Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951.

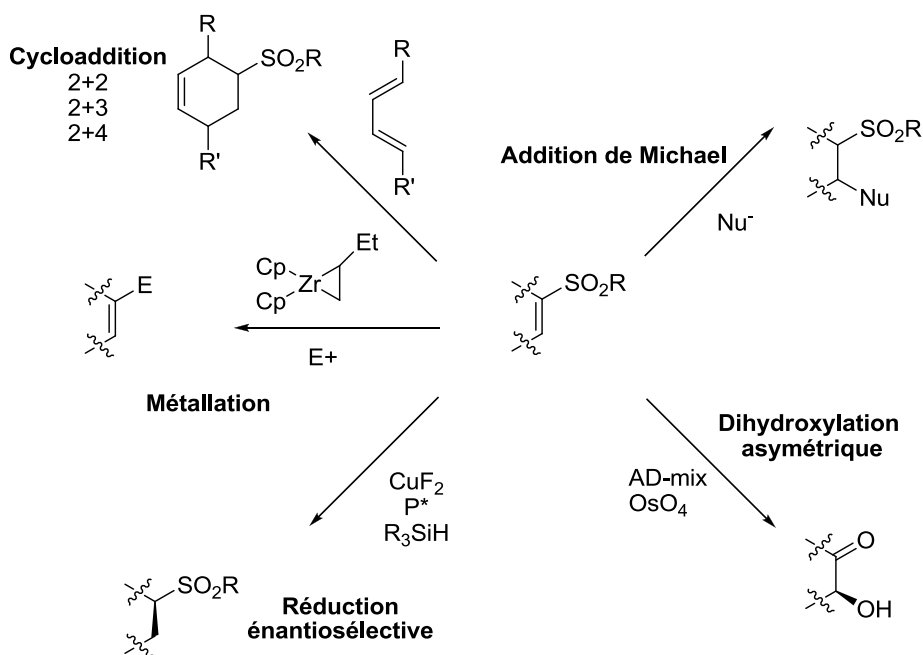


Schéma IV-48 – Exploitation du motif sulfone vinylique.

La réaction d'addition/fragmentation présentée dans ce chapitre offre une multitude de perspectives qui sont présentées sur le **Schéma IV-49**. En faisant varier la nature du groupe Y sur le réactif organométallique vinylique **IV-24**, il serait possible d'accéder à des alcènes fonctionnalisés très variés.¹³¹ Des alcènes fluorés, chlorés, bromés et iodés (Y = F, Cl, Br, I) pourraient être convertis en alcynes en présence d'une base ou impliqués dans des réactions de couplage catalysées par le palladium pour former des énynes 1,3.

Dans le cas où Y = OR, la réaction d'addition/fragmentation radicalaire a pu être exploitée a pu être exploitée pour conduire à des éthers d'énols qui ont par la suite pu être hydrolysés en cétone.¹³²

¹³¹ (a) Chen, Q.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11965. (b) Hanamoto, T.; Harada, S.; Shindo, K.; Kondo, M. *Chem. Commun.* **1999**, 2397. (c) Yehor Y. Novikov, Y. Y.; Sampson, P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2263. (d) Kasatkin, A.; Whitby, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7039. (e) Karabelas, K.; Moore, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5372. (f) McGarvey, G. J.; Bajwa, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6297. (g) Paquette, L. A.; Doyon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6799. (h) Wuts, P. G. M.; Thompson, P. A.; Callen, G. R. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5398. (i) Chan, T. H.; Ong, B. S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2994. (j) Grobel, B.-T.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 867. (k) Reich, H. J.; Willis, W. W. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5227. (l) Takeda, T.; Furukawa, H.; Fujimori, M.; Suzuki, K.; Fujiwara, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1863. (m) Braun, M. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1495. (n) Solladié, G.; Girardin, A. *Synthesis* **1991**, 569. (o) Trost, B. M.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3448. (p) Naud, S.; Cintrat, J.-C. *Synthesis* **2003**, 1391. (q) Katritzky, A. R.; Bobrov, S.; Kirichenko, K.; Ji, Y.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5713.

¹³² Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5676.

De plus, comme nous avons pu le voir, il est possible de synthétiser avec succès des sulfures vinyliques qui possèdent une double liaison riche en électrons. L'oxydation de ce motif conduit à l'inversion de la polarité de la double liaison menant à la formation de sulfoxydes et de sulfones vinyliques qui possèdent un fort potentiel synthétique.

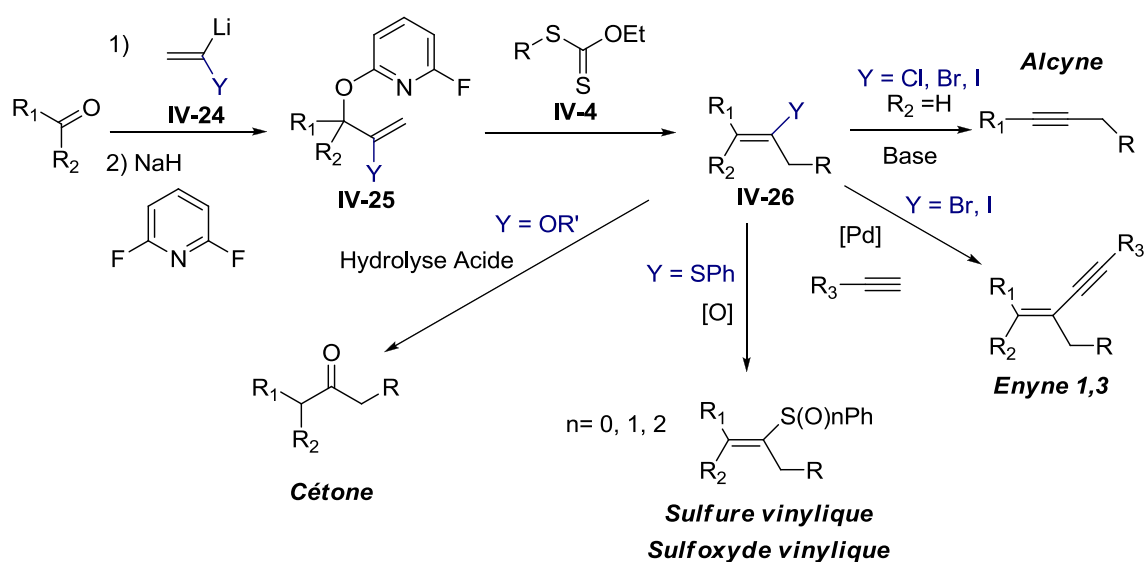


Schéma IV-49 – Synthèse d'alcènes fonctionnalisés.

Chapitre V

Induction de la stéréochimie sur des systèmes cycliques

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Transfer of Chirality by the use of all carbon tether

Braun, M.-G.; Heng, R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1230.

Introduction

Dans le précédent chapitre, nous avons dévoilé une nouvelle méthode qui permet de contrôler la géométrie d'une double liaison. Nous allons maintenant nous intéresser à un autre type de contrôle de la stéréochimie, qui se révèle également très utile dans la synthèse de produits de naturels : la création stéréosélective de centres asymétriques.

La chimie radicalaire est généralement considérée comme une chimie qui ne permet pas le contrôle de centres stéréogènes. Ce chapitre ira à l'encontre de cette idée reçue en proposant une méthode générale pour l'obtention de composés énantipurs. De manière plus précise, une cyclisation radicalaire sera utilisée pour effectuer un transfert de chiralité à l'exemple de l'épingle de Stork. Nous allons donc chercher à mettre au point un nouveau motif qui permet d'une part, de réaliser une cyclisation radicalaire et qui possède, d'autre part, tous les critères d'une épingle temporaire.

Nous présenterons dans un premier temps les principes généraux d'une cyclisation radicalaire, puis comment ceux-ci ont été appliqués pour induire une chiralité. Enfin, nous montrerons comment la chimie des xanthates va permettre d'installer une chiralité sur des systèmes cycliques en réalisant des transformations difficiles voire impossibles avec la chimie de l'étain.

I. L'utilisation des épingles temporaires en chimie radicalaire

A. Problématique de la cyclisation radicalaire

1. Règles de Baldwin

Les « règles de Baldwin » constituent une première approche pour évaluer les cyclisations possibles.¹³³ Trois facteurs permettent de déterminer si une cyclisation peut s'effectuer: la taille du cycle formé, la caractérisation *endo/exo* et l'état d'hybridation du site réactionnel (*tet*, *trig* ou *dig* respectivement pour des carbones sp^3 , sp^2 et sp). De manière générale, les processus favorisés sont les cyclisations de type 3 à 7-*exo-trig* et 6 et 7-*endo-trig*.

Lorsque deux processus sont favorisés par les règles de Baldwin, il est nécessaire de comparer les constantes de vitesse des différentes cyclisations radicalaires possibles. De nombreux travaux réalisés par Beckwith ont permis d'avoir une idée des ordres de grandeur des constantes cinétiques des cyclisations.¹³⁴ Il en ressort que les cyclisations de type 5-*exo-trig* sont de loin les cyclisations radicalaires les plus favorisées (*Schéma V-1*).¹³⁵

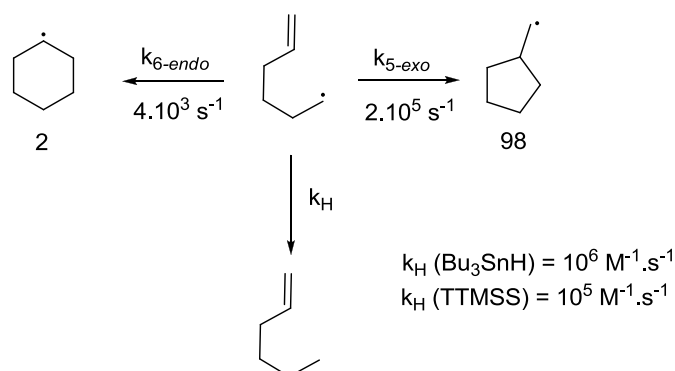


Schéma V-1 – Constantes de vitesses des cyclisations 5-*exo* et 6-*endo-trig*.

¹³³ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1976**, 734.

¹³⁴ (a) Beckwith, A. L. *J. Tetrahedron* **1981**, 37, 3073. (b) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3925.

¹³⁵ (a) Newcomb, M. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, **2001**; Vol. 1, pp 317-336. (b) Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1151. (c) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073.

Comme nous le verrons au travers des différents exemples, le transfert de chiralité procède essentiellement dans le cas où une cyclisation radicalaire 5-*exo-trig* est effectuée (**Schéma V-2**).¹³⁶ Très peu d'exemples de cyclisation 6-*endo* et 6-*exo* ont ainsi été rapportés dans la littérature.¹³⁷ Les cyclisations 6-*endo* sont uniquement possibles dans le cas où la position où doit s'effectuer la cyclisation 5-*exo* est encombrée.

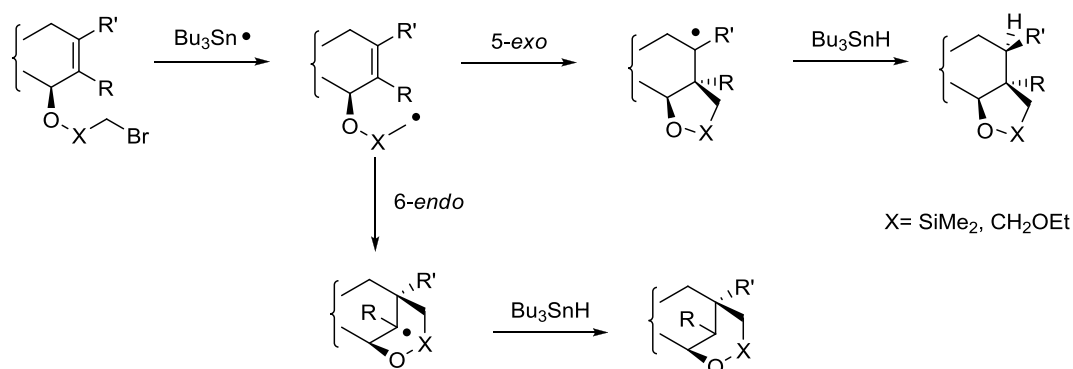


Schéma V-2 – Evolution possible du radical lors d'une cyclisation 5-*exo* et 6-*endo*.

Dans le cas des cyclisations 6-*exo*, les réactions secondaires généralement rencontrées sont la réduction prématurée du radical **A** ainsi que l'arrachement d'hydrogène 1,5 générant un radical allylique stabilisé **B** (**Schéma V-3**).

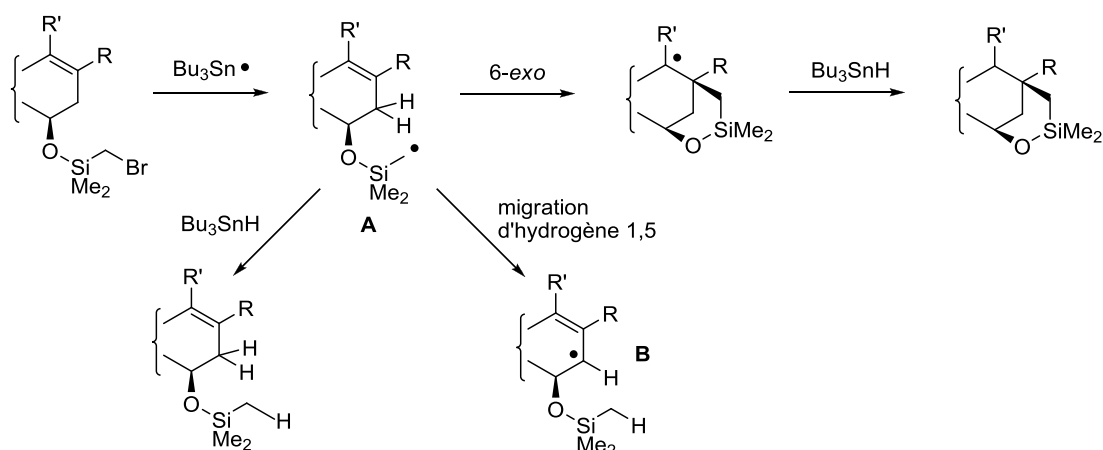


Schéma V-3 - Evolution possible du radical lors d'une cyclisation 6-*exo*.

¹³⁶ Dans le but de simplifier l'écriture, le suffixe -*trig* sera omis.

¹³⁷ (a) Koreeda, M.; George, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8098. (b) Koreeda, M.; Hamann, L. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8175. (c) Hanessian, S.; Di Fabio, R.; Marcoux, J. F.; Prud'homme, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3436. (d) Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.

2. Influence des substituants

L'attaque en mode 5-*exo* est d'autant moins rapide que le carbone subissant l'attaque est encombré. Cela a pour conséquence de favoriser une cyclisation de type 6-*endo*, stériquement favorisée (**Schéma V-4**).¹³⁸ La réduction précoce du radical peut alors affecter le succès de la réaction de cyclisation.

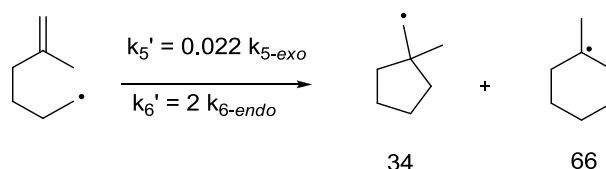


Schéma V-4 – Règles de Baldwin concernant la cyclisation 5-*exo*.

B. L'épingle de Stork

1. Premiers exemples de transfert de chiralité

Les acétals mixtes ont été les premières fonctions chimiques à avoir été utilisées par Stork pour effectuer une induction de la stéréochimie (**Schéma V-5**).¹³⁹ Cette méthode a ainsi pu être appliquée en synthèse totale en vue de synthétiser des acétals cycliques.¹⁴⁰

Cependant, la difficulté de déprotéger sélectivement ce type de fonction chimique a été un frein à leur exploitation en synthèse. Afin de pallier cette difficulté, une nouvelle approche basée sur des épingles au silicium a été développée.

¹³⁸ (a) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482. (b) Beckwith, A. L. J.; Blair, A. I.; Phillipou, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2251.

¹³⁹ Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6765.

¹⁴⁰ (a) White, J. D.; Blakemore, P. R.; Green, N. J.; Hauser, B.; Holoboski, M. A.; Keown, L. E.; Nylund Kolz, C. S.; Philipps, B. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7750. (b) Lai, K. W.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2115. (c) Stork, G.; Tang, P. C.; Casey, M.; Goodman, B.; Toyota, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16255.

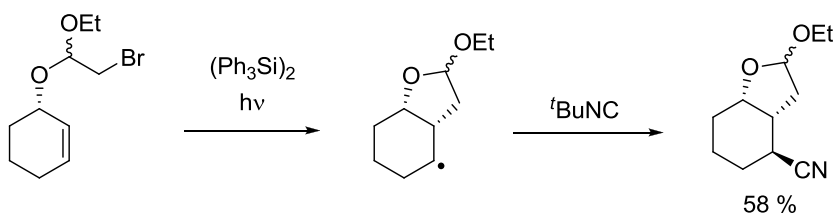


Schéma V-5 – Utilisation d'acétals mixtes comme inducteurs de la chiralité.

2. Les épingles silylés, ponts temporaires idéaux

Les ponts silylés temporaires sont utilisés dans de nombreuses réactions dans le but commun de régler les problèmes liés à la lenteur des réactions intermoléculaires.¹⁴¹ La diminution du nombre de degrés de liberté lors de l'état de transition présente l'avantage d'améliorer la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction. Ces structures stables sont tolérées dans de nombreuses réactions parmi lesquelles les réactions radicalaires, de cycloaddition, de métathèse, de couplage catalysées au palladium, ... (Schéma V-6).

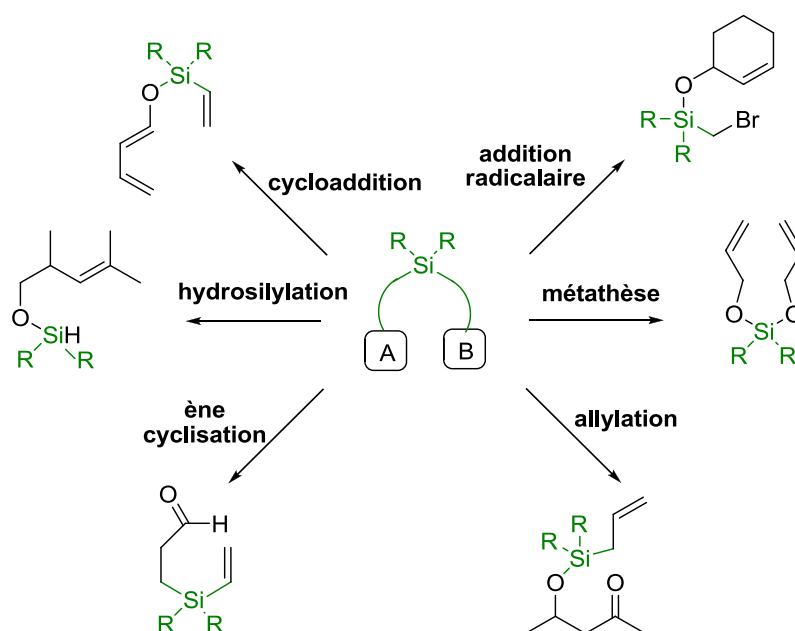


Schéma V-6 – Utilisation des ponts silylés en synthèse.

¹⁴¹ Pour des revues sur les épingles de silicium, voir : (a) Bracegirdle, S.; Anderson, E., A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 29, 4114. (b) Gauthier, D. R.; Zandi, K. S.; Shea, K. J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2289. (c) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063. (d) Fensterbank, L.; Malacria, M.; Sieburth, S. M. *Synthesis* **1997**, 813. (e) Bols, M.; Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1253. (f) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237.

Ces motifs présentent également l'intérêt de pouvoir être clivés de manière relativement aisée dans les conditions standard de déprotection des groupements silylés. Au vu de ces nombreuses conditions remplies, les ponts silylés se révèlent être des candidats idéaux pour transférer la chiralité déjà installée dans le réactif de départ.

Dans le cas des réactions radicalaires, Itoh a été le premier à décrire en 1984 une nouvelle synthèse stéréosélective de motif 1,3 diols à partir d'un alcool allylique, par le biais d'une cyclisation d'un radical méthyle α -silylé (*Schéma V-7*).¹⁴²

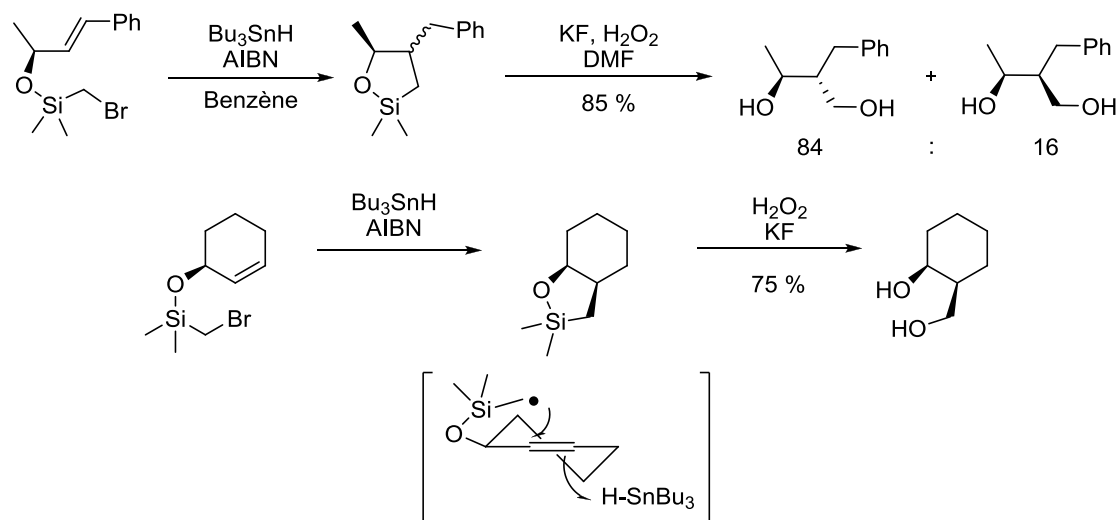


Schéma V-7 – Formation stéréosélective de diols 1,3 syn.

La mise au point de cette méthode, tout d'abord développée en version acyclique, puis cyclique, a été rendue possible grâce à deux découvertes successives. En effet, Wilt a tout d'abord démontré que l'arrachement d'un halogène en position α d'un groupement silylé était fortement accéléré par rapport à son analogue carboné.¹⁴³ Peu de temps après, Tamao et Fleming ont mis au point une nouvelle méthode d'oxydation des liaisons carbone silicium qui permet de couper un pont silylé de manière efficace avec rétention de la configuration.¹⁴⁴

¹⁴² Nishiyama, H.; Kitajima, T.; Matsumoto, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2298.

¹⁴³ Wilt, J. W.; Belmonte, F. G.; Zieske, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5665.

¹⁴⁴ (a) Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2120. (b) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694. (c) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29. (d) Fleming, I.; Sanderson, P. E. *J. Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4229.

Par la suite, Stork a étendu cette méthode aux systèmes polycycliques (**Schéma V-8**).¹⁴⁵ Suite à la cyclisation radicalaire, le radical tertiaire engendré situé à la jonction de cycle réalise l'abstraction d'hydrogène de l'hydrure de tributylétain sur la face la moins encombrée ce qui conduit à un motif *trans*-décaline. Une oxydation de Tamao-Flemming peut conduire au motif diol 1,3-*syn*, alors qu'une double protodésilylation permet de s'affranchir du groupement silylé.

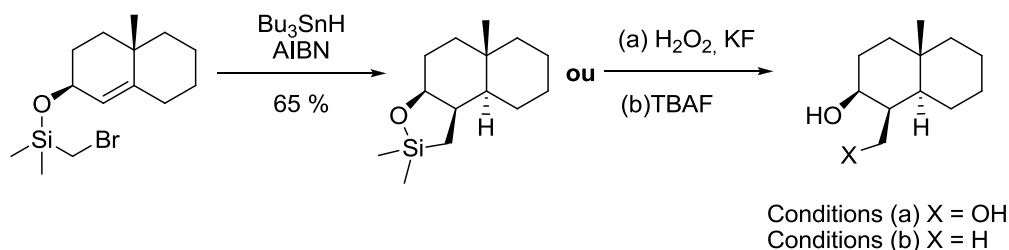


Schéma V-8 – Formation d'une jonction de cycle *trans*.

Dans tous les cas, la cyclisation radicalaire est guidée par la stéréochimie de l'alcool de départ et procède en *syn* par rapport à ce dernier. Après cyclisation, en raison de la conformation du cycle silylé, l'approche de l'agent de réduction se fait par la face opposée à ce dernier.

3. Applications en synthèse totale

Les ponts silylés temporaires ont eu de nombreuses applications en synthèse totale ainsi que dans le domaine des sucres.

En 1997, Shisido a employé la méthode développée par Stork afin d'accéder aux diterpénoïdes de type podocarpane (**Schéma V-9**).¹⁴⁶ D'un point de vue expérimental, l'emploi de conditions catalytiques en dérivé stannylé s'est révélé plus efficace que l'utilisation stœchiométrique d'hydrure de tributylétain.¹⁴⁷

¹⁴⁵ (a) Stork, G.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 500. (b) Stork, G.; Sofia, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826.

¹⁴⁶ (a) Yamamura, I.; Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Irie, O.; Shisido, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4121. (b) Fujiwara, Y.; Yamato, T.; Bando, T.; Shisido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2793.

¹⁴⁷ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2554.

L'efficacité des conditions catalytiques vs stœchiométriques a également été observée par Stork dans le cas d'une addition radicalaire sur un centre quaternaire.¹⁴⁸

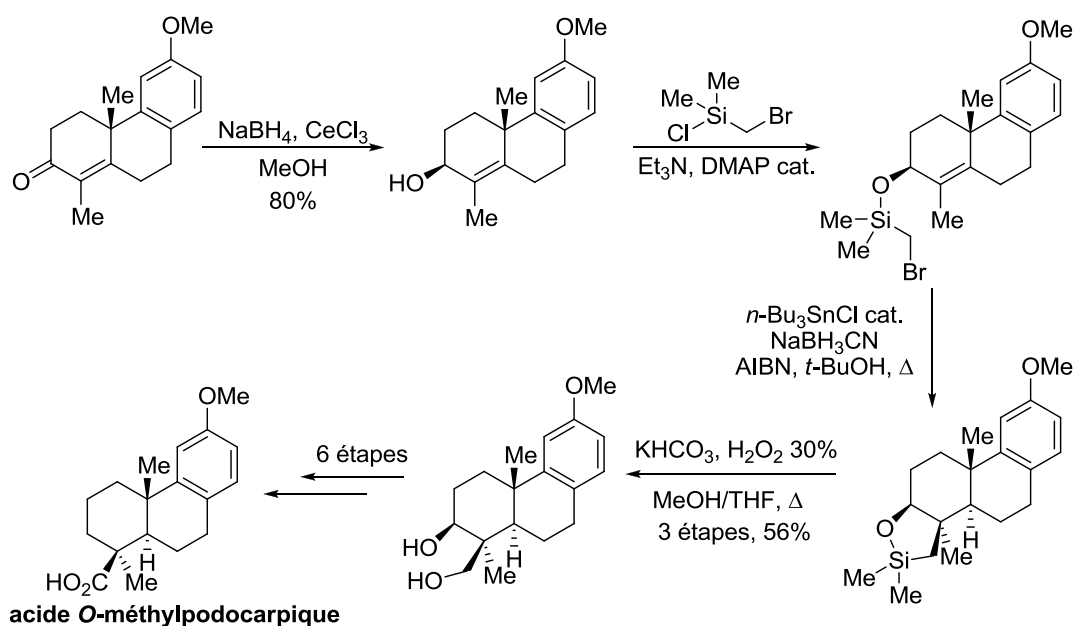


Schéma V-9 – Synthèse de l'acide O-méthylpodocarpique.

En 2004, Corey a décrit la synthèse du salinosporamide A, dans laquelle l'épingle de Stork est utilisée pour introduire une chaîne alkyle de manière diastéréosélective (**Schéma V-10**).¹⁴⁹ Notons que dans ce cas pour des raisons stériques et orbitales, seul le produit issu de la cyclisation 6-*endo-trig* a été obtenu.

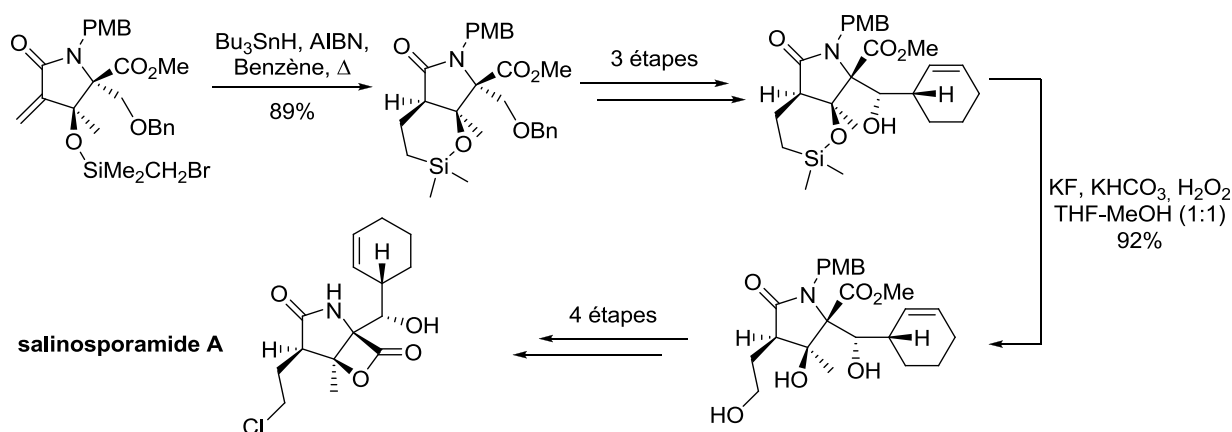


Schéma V-10 – Synthèse du salinosporamide A.

¹⁴⁸(a) Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303. (b) Stork, G.; Sofia, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826.

¹⁴⁹ Reddy, L. R.; Saravanan, P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230.

De nombreuses variantes de cette méthode ont été développées par la suite. Il est par exemple possible de substituer la double liaison par une triple liaison. Ainsi, lors de la synthèse du fragment C9-C27 du produit de dégradation de l'aflastatine A effectuée par McDonald, la double liaison trisubstituée de géométrie (*E*) a pu être obtenue sélectivement suite à une cyclisation 5-*exo-dig* suivie d'une protodésilylation (**Schéma V-11**).¹⁵⁰

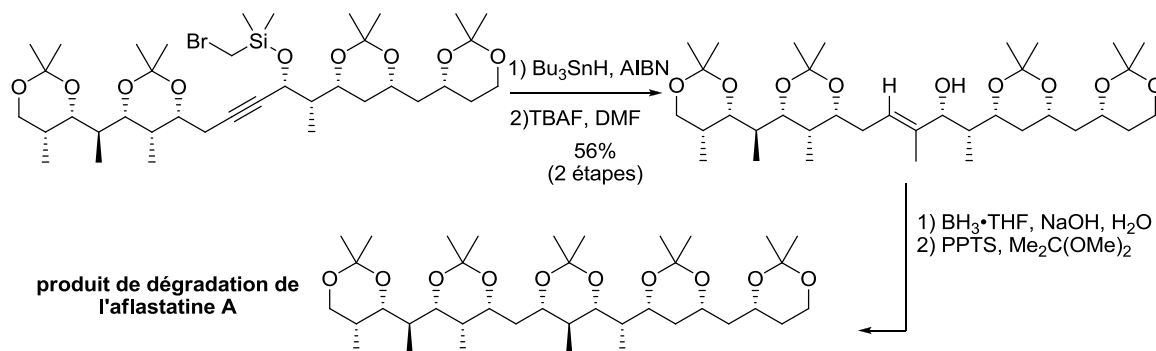


Schéma V-11 – Synthèse du produit de dégradation de l'aflastatine A.

D'autres travaux ont aussi montré qu'il était possible de générer le radical sur un carbone qui n'est pas adjacent au groupement silylé, et de cycliser sur une insaturation située à proximité du groupement silylé. En utilisant cette méthode, Stork a synthétisé des C-glycosides et a pu obtenir sélectivement les anomères α ou β en fonction du substrat utilisé (**Schéma V-12**).¹⁵¹

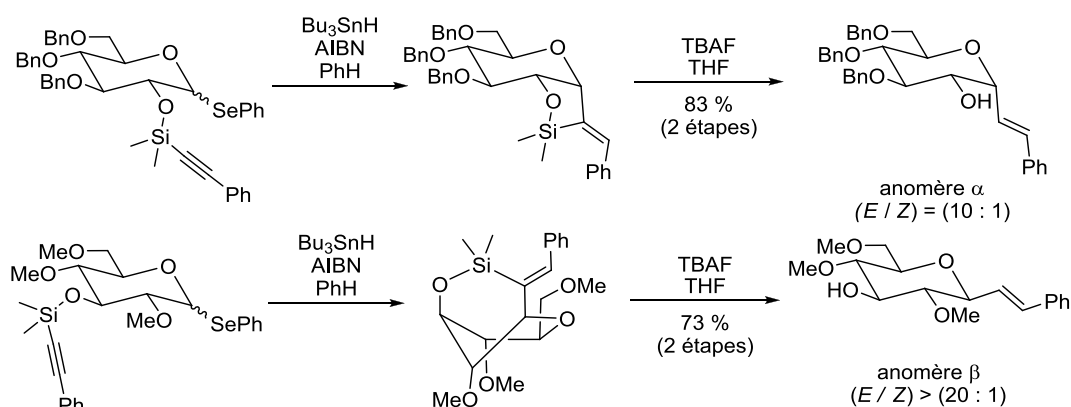


Schéma V-12 – Application de l'épingle de Stork en chimie des sucres.

¹⁵⁰ Robles, O.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1811.

¹⁵¹ (a) Stork, G.; Suh, H. S.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7054. (b) Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1087.

Enfin, le pont silylé peut servir de simple lien en vue de rapprocher dans l'espace le radical généré et l'insaturation et ainsi de permettre la cyclisation radicalaire. En 1993, Sînay a appliqué cette méthode pour la synthèse de C-diglycosides (*Schéma V-3*).¹⁵²

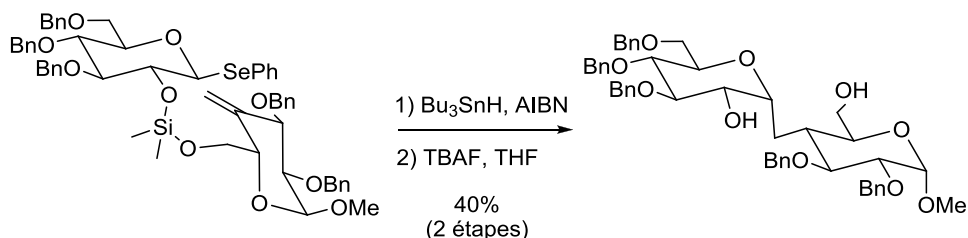


Schéma V-13 – Synthèse de C-diglycosides.

La méthode dite de l'épingle de Stork, bien qu'efficace dans le cas des cyclisations 5-*exo* présente l'inconvénient d'utiliser de dérivés stannylés toxiques et d'être limitée à la formation temporaire d'un cycle à cinq chaînons. De plus, le radical issu de la cyclisation est généralement réduit directement et ne peut être exploité pour réaliser une autre transformation radicalaire permettant de fonctionnaliser diversement le cycle. Dans la suite de ce chapitre, nous allons donc proposer une méthode alternative basée sur la chimie radicalaire des xanthates qui permet, d'une part, de s'affranchir des inconvénients de l'épingle de Stork et, d'autre part, d'exploiter le potentiel des cyclisations 6-*exo*.

II. Transfert de chiralité par l'emploi d'un pont carboné et de la chimie des xanthates

A. Principe

La stratégie synthétique que nous allons suivre dans le but d'effectuer une fonctionnalisation stéréosélective sur des composés cycliques est présentée sur le *Schéma V-14*.

¹⁵² Xin, Y. C.; Mallet, J.-M.; Sînay, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 864.

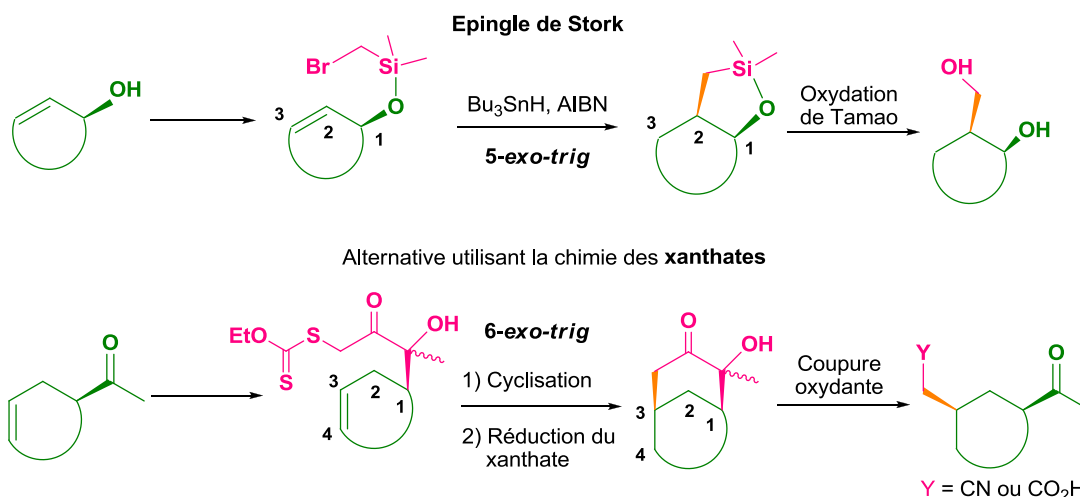


Schéma V-14 – Stratégie de fonctionnalisation stéréosélective
d'une structure cyclique par la chimie des xanthates.

Cette méthode ne s'applique plus à des alcools allyliques mais à des composés cycliques fonctionnalisés par un carbonyle *exo*-cyclique, et une double liaison *endo*-cyclique.

Par analogie avec l'épingle de Stork, nous avons envisagé d'utiliser un pont α -hydroxycétone à la place du pont silylé. Ce pont carboné répond parfaitement à tous les critères d'une épingle temporaire :

- accessibilité aisée à partir d'une cétone.
- stabilité dans de nombreuses conditions de réaction.
- possibilité d'être clivé sélectivement en utilisant du periodate de potassium par exemple.

Notons de plus que ce motif a préalablement été exploité avec succès par le docteur Rama Heng pour effectuer des réactions de cyclisation 6-*exo*.¹⁵³ La stabilisation du radical par le groupement hydroxycétone permet notamment d'éviter l'abstraction intramoléculaire de l'hydrogène allylique.

L'utilisation d'un groupement xanthate va permettre de pallier le problème récurrent dû à l'emploi de la chimie de l'étain : la réduction précoce du radical.

¹⁵³ Heng, R. *Thèse de doctorat* **2010**, Ecole Polytechnique.

En effet, comme il l'a été démontré dans le **chapitre II**, la dégénérescence et la réversibilité de l'étape d'addition du xanthate sur le radical libéré permet d'augmenter de manière macroscopique le temps de vie du radical et donc de permettre une réaction lente, dans notre cas, la cyclisation 6-*exo-trig*.

B. Précédents au laboratoire

Les premiers travaux concernant cette méthode ont été effectués par le docteur Rama Heng.¹⁵¹ A partir de la cétone commerciale **RH1**, le précurseur de la cyclisation **RH2** a pu être obtenu avec un bon rendement de 61% sur les trois étapes en suivant une séquence réactionnelle mise au point durant ses travaux de thèse (**Schéma V-15**).

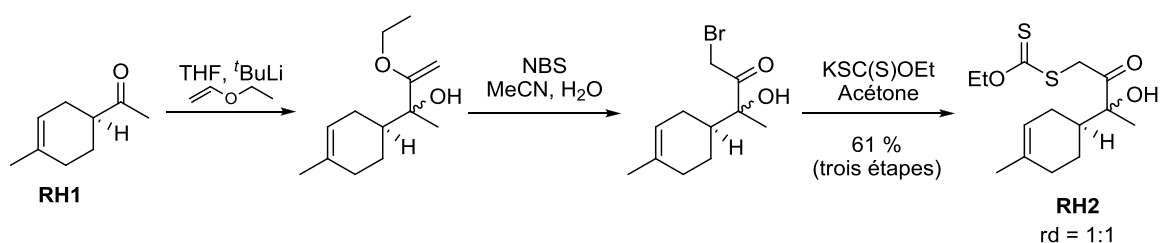


Schéma V-15 – Synthèse du précurseur **RH2**.

La fonction xanthate a été installée efficacement en trois étapes sans effectuer de purification intermédiaire. La première étape a consisté en l'attaque de l'anion lithié de l'éther d'éthyle et de vinyle sur le carbonyle *exo*-cyclique. L'éther d'énol a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 1:1. Pour éviter l'hydrolyse partielle ou totale du produit en méthyl-cétone, il a directement été engagé dans l'étape suivante. En présence d'une source de brome électrophile, l'éther d'énol a été transformé en bromométhyl-cétone.¹⁵⁴ Une simple substitution nucléophile d'ordre deux par le sel de xanthate a permis de déplacer l'halogénure pour obtenir le xanthate désiré **RH2**.

L'ajout d'une quantité catalytique de DLP au reflux de l'acétate d'éthyle a permis de transformer le xanthate **RH2** en produit cyclisé **RH3**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un *ratio* non déterminé (**Schéma V-16**).

¹⁵⁴ Keana, J. F. W.; Boyle, P. J.; Erion, M.; Hartling, R.; Husman, J. R. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3621.

Après cyclisation, le radical généré s'additionne sur le xanthate de départ **RH2** du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté opposé au nouveau cycle, pour former le xanthate cinétique **A** en position axiale. Celui-ci peut ensuite s'équilibrer pour former le produit **B** où la fonction xanthate est en position équatoriale. Cette cyclisation s'est révélée très efficace : seulement 10 mol% de DLP ont été nécessaires pour observer une conversion complète.

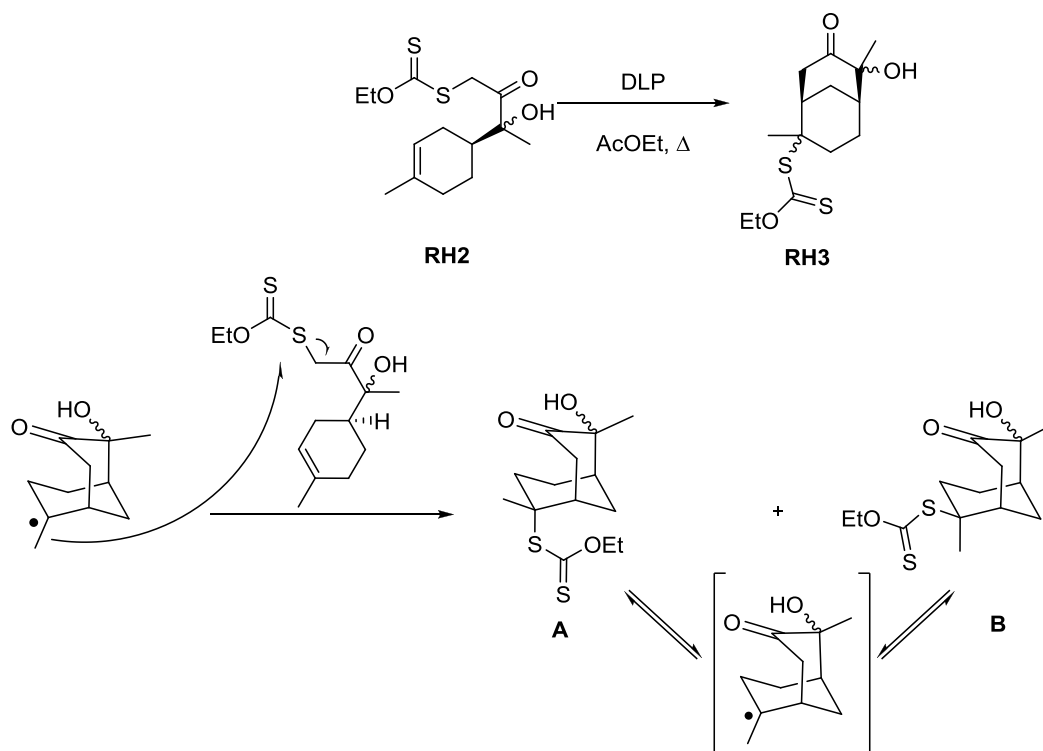


Schéma V-16 – Obtention du produit cyclisé **RH3** sous la forme de quatre diastéréomères.

Après simple évaporation, le brut réactionnel de la cyclisation radicalaire a pu être directement transformé en produit réduit **RH4** dans des conditions de réaction développées par le professeur Barton (**Schéma V-17**).¹⁵⁵ Un mélange équimolaire de diastéréomères résultant de l'addition de l'éther de vinyle et d'éthyle a été obtenu dans un ratio 1:1 avec un très bon rendement de 80% sur les deux étapes.

¹⁵⁵ (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5709. (b) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1645.

La configuration des deux centres asymétriques adjacents a pu être contrôlée avec succès. En effet, comme dans le cas de l'épingle de Stork, l'approche de l'hydrogène se fait du côté opposé du cycle nouvellement formé, le méthyle se place donc en position équatoriale. Le produit cinétique est par conséquent équivalent au produit thermodynamique où tous les substituants du cycle se retrouvent en *cis* les uns par rapport aux autres.

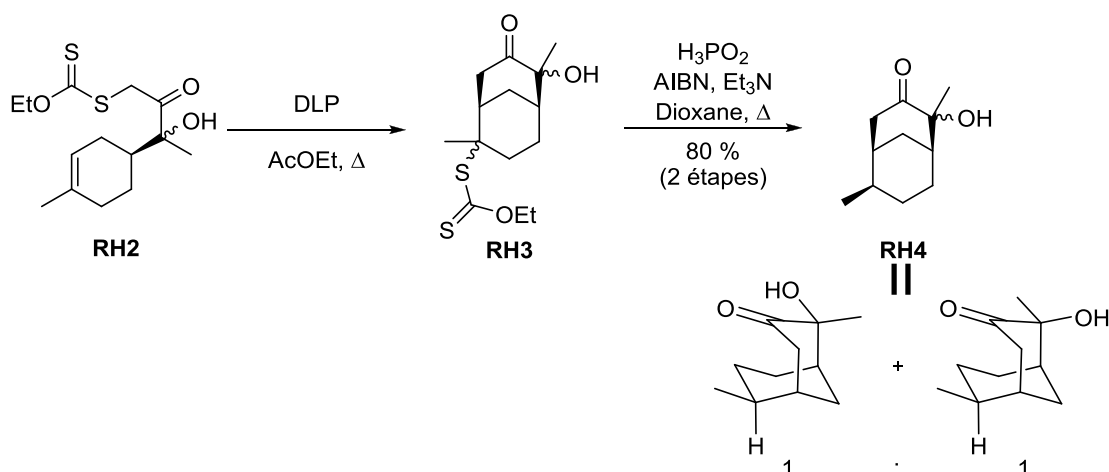


Schéma V-17 – Induction de la stéréochimie.

La dernière étape de la méthode consiste à régénérer la méthyl-cétone et à créer la chaîne portant l'acide carboxylique du même côté du cycle en rompant le pont formé par l' α -hydroxycétone de manière sélective. Un premier essai a été effectué en utilisant du periodate de sodium comme réactif pour effectuer la coupure oxydante.¹⁵⁶ Néanmoins, les résultats ont été plutôt décevants car un seul des deux diastéréoisomères a pu être clivé, le second n'ayant pas réagi (**Schéma V-18**).

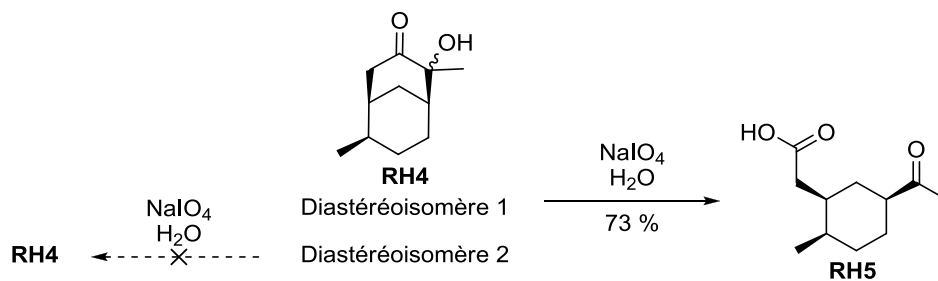


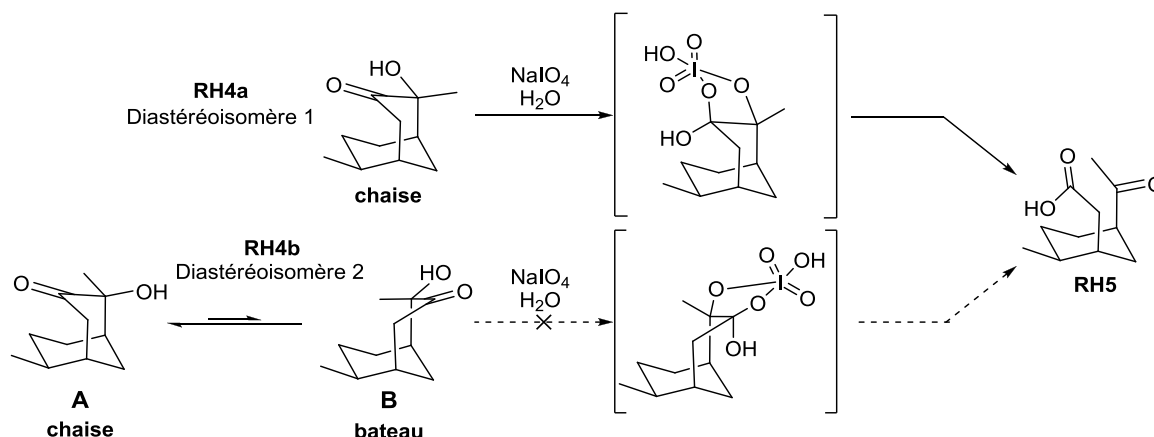
Schéma V-18 – Coupure oxydante du composé **RH4**.

¹⁵⁶ (a) Wang, C.; Zhang, H.; Liu, J.; Ji, Y.; Shao, Z.; Li, L. *Synlett*. **2006**, 1051. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; Gonzalez, A.; Garcia, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193.

Cette différence de réactivité pourrait s'expliquer par les conformations respectives adoptées par les deux diastéréoisomères. La coupure oxydante au periodate passe par un intermédiaire cyclique à cinq chaînons, qui pourrait ne pas être possible sur les conformations d'un des diastéréoisomères (*Schéma V-19*).

Concernant le diastéréoisomère **RH4a**, sa conformation la plus basse en énergie (chaise) correspondrait à celle où la coupure oxydante est possible. Le céto-acide **RH5** peut donc être obtenu. Par contre dans le cas du diastéréoisomère **RH4b**, le passage du conformère chaise **A** à celui où l'intermédiaire à cinq chaînons peut se former semble trop coûteux en énergie (conformère bateau). Comme l'équilibre est alors totalement déplacé vers la forme non réactive **A**, la coupure oxydante ne peut donc pas être effectuée en utilisant le périodate de sodium dans des conditions douces.

Dans le but d'établir une séquence réactionnelle aussi tolérante que possible, aucune tentative d'augmentation de la température de réaction n'a été effectuée.



*Schéma V-19 – Coupure oxydante du composé **RH4**.*

Une analyse des données infra-rouge a permis de confirmer ces hypothèses. Quel que soit la concentration, le diastéréoisomère **RH4a** présente une bande correspondant à un alcool lié ce qui est caractéristique d'une liaison hydrogène intramoléculaire alors que le diastéréoisomère **RH4b** ne présente cette bande qu'à forte concentration et possède donc une liaison hydrogène intermoléculaire (*Schéma V-20*).

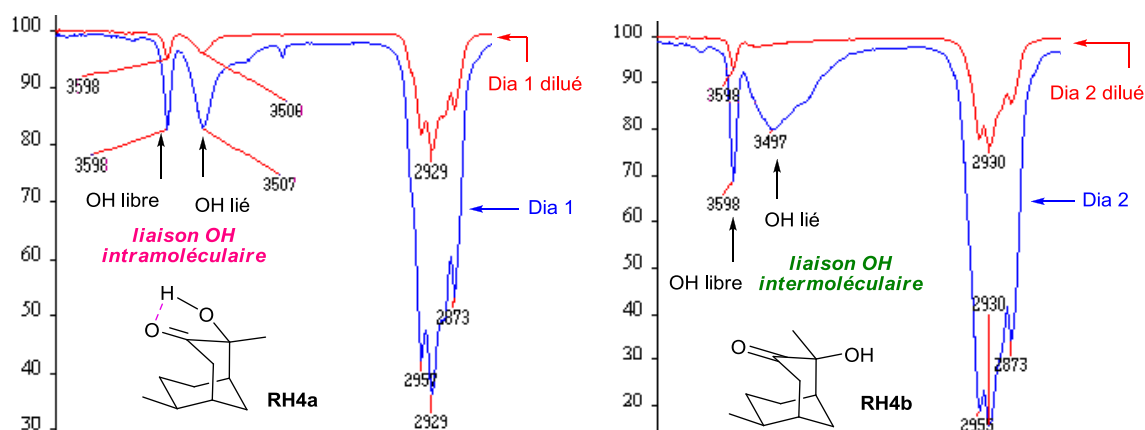


Schéma V-20 – Liaison hydrogène intra ou intermoléculaire de **RH4**.

Une solution alternative à la coupure oxydante par le periodate de sodium est un réarrangement de Beckmann modifié s'effectuant en deux étapes.¹⁵⁷ La coupure procède cette fois-ci en deux étapes : le carbonyle est tout d'abord transformé en oxime, qui une fois mésylée se réarrange pour donner le nitrile **RH6** avec un très bon rendement de 80% sur les deux étapes (**Schéma V-19**). Une fonction nitrile de même degré d'oxydation que l'acide a ainsi pu être introduite de manière efficace.

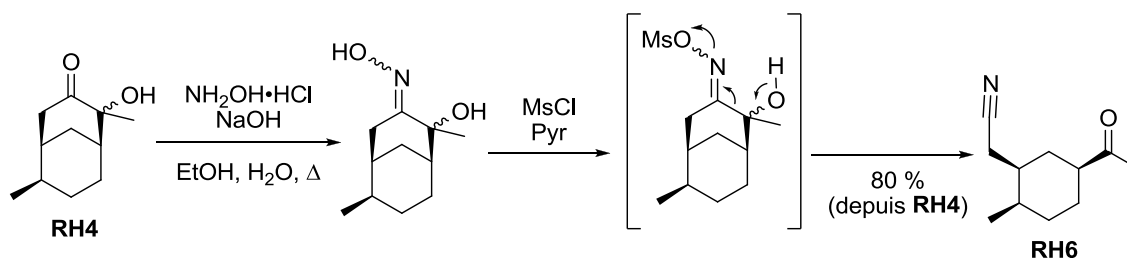


Schéma V-21 – Réarrangement de Beckmann modifié.

Une méthode permettant d'induire une stéréochimie sur deux nouveaux centres chiraux adjacents à partir d'un centre existant a donc été mise au point au laboratoire.

¹⁵⁷ (a) Singhal, G. M.; Das, N. B.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 498. (b) Mulijiani, Z.; Desmukh, A. R. A. S.; Gadre, S. R.; Joshi, V. S. *Synth. Commun.* **1987**, 17, 25. (c) Forrester, A. R.; Irikawa, H.; Thomson, R. H.; Woo, S.-O.; King, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1712. (d) Yates, P.; Wong, J.; McLean, S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3357. (e) Wakamatsu, T.; Fukui, M.; Ban, Y. *Synthesis* **1976**, 341. (f) Shoppee, C. W.; Ram, P.; Roy, S. K. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1023. Shoppee, C. W.; Roy, S. K. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3774.

Les trois substituants du cycle à six chaînons sont tous en *cis* les uns par rapport aux autres (**Schéma V-22**).

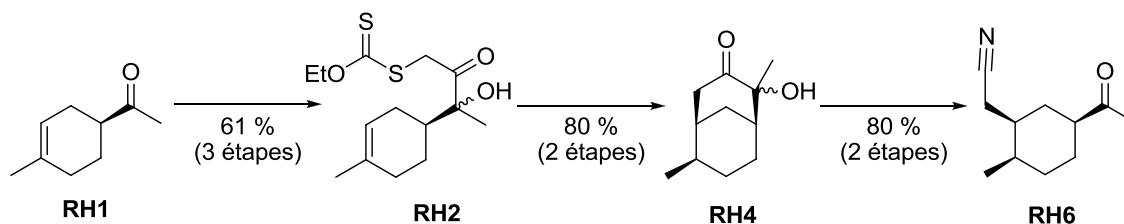


Schéma V-22 – Bilan de la méthode permettant le transfert de chiralité sur deux centres chiraux.

Une fois la séquence réactionnelle mise au point, nous avons souhaité étendre son application à des cycles à six chaînons plus complexes et à des cycles de différentes tailles.

C. Exploitation de la richesse de la réaction de Diels-Alder

L'approche développée nécessite la formation d'un substrat cyclique fonctionnalisé par un carbonyle *exo*-cyclique et une double liaison *endo*-cyclique de type 4-acétylcyclohexène. Grâce aux nombreuses variantes existantes de cycloaddition de Diels-Alder énantiosélective,¹⁵⁸ une large gamme de substrats de départ peut être synthétisée en une simple et unique étape (**Schéma V-23**). La cétone γ,δ -insaturé désirée pourrait également être introduite grâce à un réarrangement de Claisen.

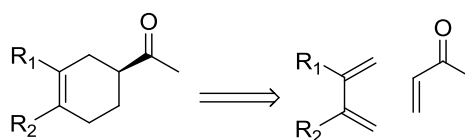


Schéma V-23 - Accès rapide aux substrats de départ grâce à la réaction de Diels-Alder.

¹⁵⁸ Pour des revues sur les réactions de Diels-Alder stéréosélective, voir : (a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (b) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5359. (c) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2100. (d) Corey, E. J.; Kürti, L. *Enantioselective Chemical Synthesis*; Direct Book Publishing: 2010.

Notons que dans un souci de commodité, les produits de Diels-Alder ont été synthétisés de manière racémique. La méthode pouvant être appliquée à l'un ou l'autre des énantiomères, la liaison du carbonyl *exo*-cyclique sera délibérément notée vers l'avant pour rendre le manuscrit plus clair.

Un premier exemple a été effectué en remplaçant le méthyle de la double liaison *endo*-cyclique par une chaîne plus complexe possédant une insaturation. Le produit de Diels-Alder **V-1** a pu, par exemple, être synthétisé avec un rendement de 59% à partir de la méthyl vinyl cétone et du myrcène (*Schéma V-24*).¹⁵⁹ La réaction a été menée dans la silice qui joue le rôle d'acide de Lewis.

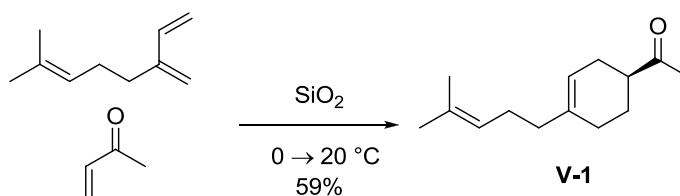


Schéma V-24 – Synthèse du substrat **V-1** à partir du myrcène et de la méthyl vinyl cétone.

En suivant la séquence réactionnelle précédemment développée, le précurseur de la cyclisation radicalaire **V-2** a pu être obtenu avec un bon rendement de 77% sur trois étapes à partir de la cétone **V-1** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un ratio 1:1 provenant de l'addition de l'éther d'éthyle et de vinyle (*Schéma V-25*).

En présence de DLP, la cyclisation radicalaire du xanthate **V-2** procède avec succès. La réduction du xanthate adduit est effectuée dans la foulée afin d'obtenir le produit cyclisé **V-3** avec un rendement de 70% sur les deux étapes. Les conditions modifiées du réarrangement de Beckmann appliquées au bicyclic **V-3** ont ensuite permis d'obtenir le nitrile **V-4** avec un bon rendement de 75%.

¹⁵⁹ Veselovsky, V. V.; Gybin, A. S.; Lozanova, A. M.; Moiseenkov, A. M.; Smit, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 175.

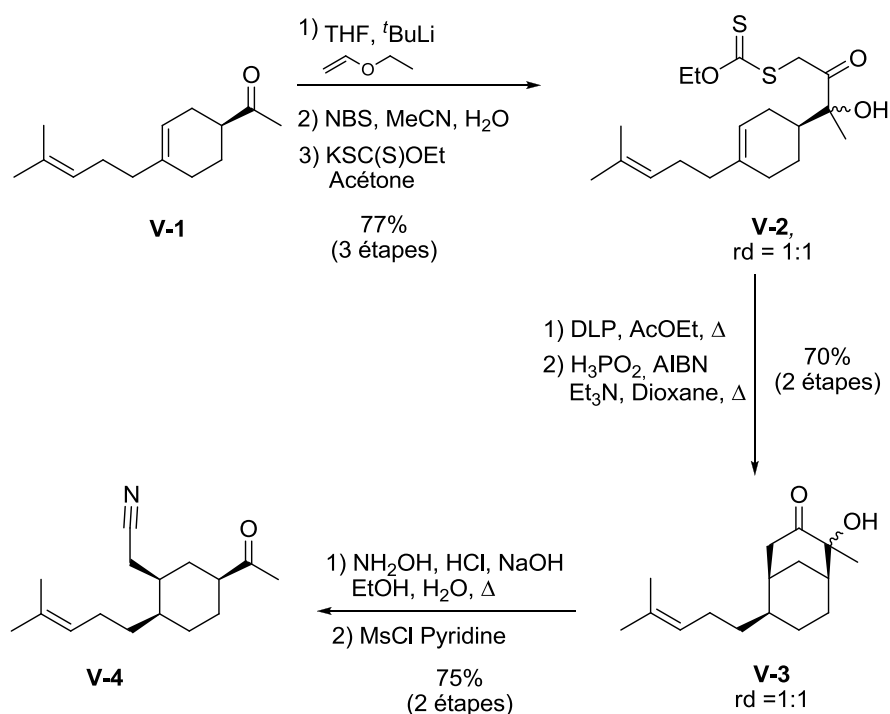


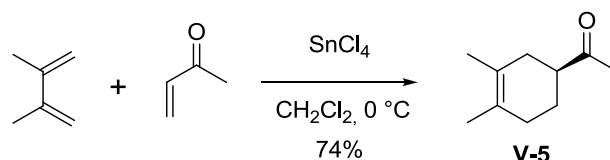
Schéma V-25 – Application de la méthode à une oléfine dérivée du myrcène.

La séquence réactionnelle mise au point a ainsi pu être utilisée avec succès sur une structure plus complexe. De nouveau, les centres stéréogènes créés ont pu être parfaitement contrôlés, tous les substituants se trouvant du même côté du cycle. Il est intéressant de noter qu'une ozonolyse du composé **V-4** et une condensation sur le nitrile permettraient de synthétiser une *cis*-décالية.

Un des défis de la méthode consiste à voir si des centres quaternaires peuvent également être créés de manière contrôlée, et notamment, s'il est possible de cycliser sur une position encombrée.

La cétone de départ **V-5**, possédant une double liaison *endo*-cyclique tétrasubstituée, a ainsi pu être synthétisée à partir de la but-3-èn-2-one et du 2,3-diméthylbuta-1,3-diène avec un rendement de 74% en utilisant le tétrachlorure d'étain comme acide de Lewis (**Schéma V-26**).¹⁶⁰

¹⁶⁰ Kreiser, W.; Haumesser, W.; Thomas, A. F. *Helv. Chem. Acta* **1974**, 57, 164.

Schéma V-26 – Synthèse de la cétone **V-5**.

Le groupement carbonyle de la cétone **V-5** a été transformé en motif α -hydroxycétone avec un très bon rendement de 67% sur les trois étapes. Le centre stéréogène créé lors de l'étape d'addition de l'éther d'éthyle et de vinyle n'est pas contrôlé, mais ceci est sans conséquence puisque ce centre est supprimé en fin de réaction. Le xanthate **V-6** a ainsi pu être engagé dans une étape de cyclisation 6-*exo trig* sur une position encombrée (Schéma V-27). Cette cyclisation s'est montrée très efficace, mais notons qu'une quantité de DLP légèrement supérieure à celle utilisée précédemment (20 mol%) a été nécessaire pour obtenir une conversion totale du xanthate de départ **V-6**. La réduction du xanthate intermédiaire a été effectuée dans la foulée et a permis d'obtenir le bicyclic **V-7** avec un rendement de 69% sur les deux étapes sous la forme de deux diastéréoisomères. La coupure oxydante, effectuée dans les mêmes conditions que précédemment a permis de synthétiser le nitrile **V-8** avec un très bon rendement de 83% sur deux étapes.

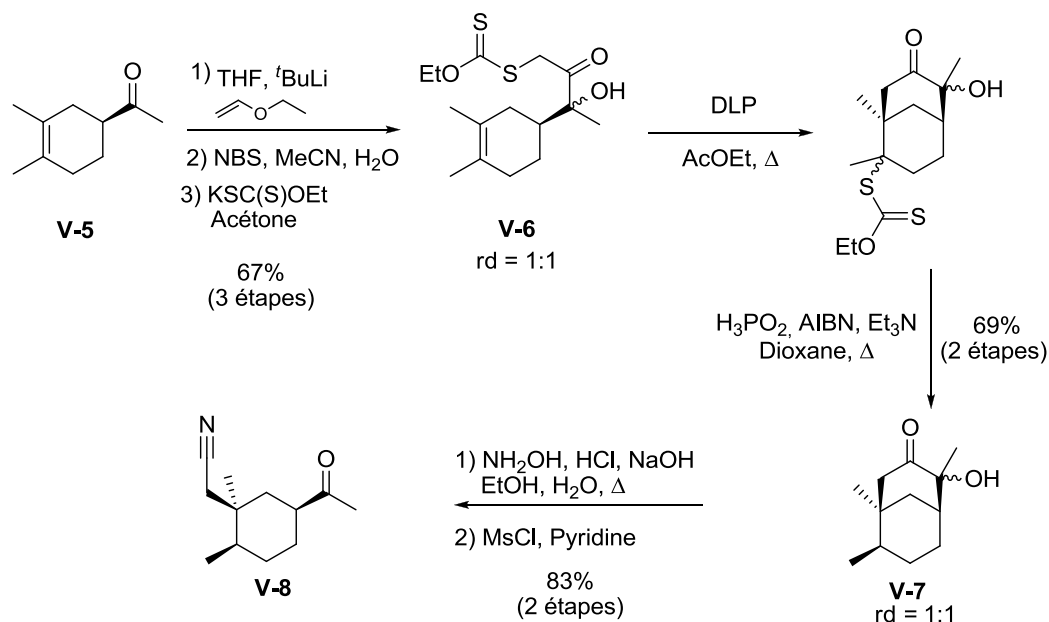


Schéma V-27 – Création d'un centre quaternaire de manière stéréosélective.

La réversibilité de l'étape de transfert du xanthate a donc permis, d'une part, d'effectuer une cyclisation 6-*exo-trig* sur une position encombrée et, d'autre part, de contrôler la stéréochimie du centre quaternaire créé, type de centre particulièrement difficile à contrôler.

D. Application de la méthode à des cycles de tailles diverses

Un des enjeux de la méthode consiste à voir si celle-ci peut s'appliquer à des structures bicycliques ou des cycles de tailles différentes, notamment des cycles à sept ou cinq chaînons.

1. Cycle à sept chaînons

La réaction de Diels-Alder permet également de synthétiser des structures bicycliques en utilisant des diènes cycliques comme le cyclopentadiène. La méthode a alors pu être appliquée avec succès à une structure bicyclique **V-9**, dérivé de l'*endo*-norbornène (*Schéma V-28*).

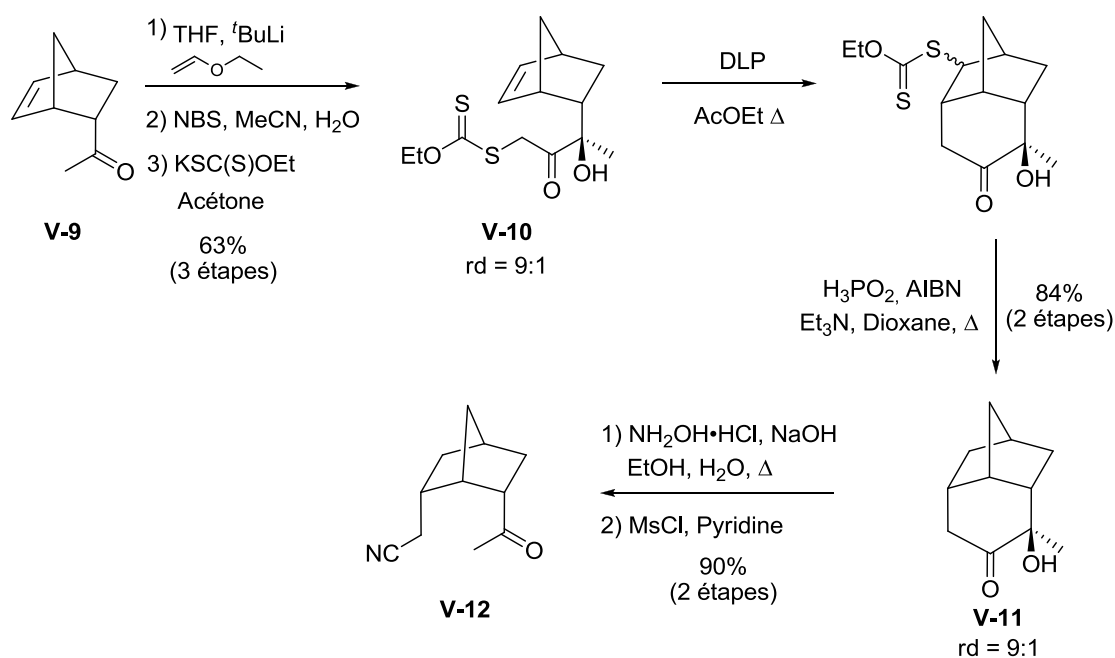


Schéma V-28 – Transfert de chiralité appliquée sur un bicycle.

Dans ce cas, l'addition de l'anion lithié de l'éther d'éthyle et de vinyle sur la cétone **V-9**, s'est révélée stéréosélective. Un mélange de deux diastéréoisomères dans un ratio 9:1 a été obtenu avec un rendement de 63%. L'attaque du nucléophile se fait principalement par la face avant avec un angle de 109° appelé angle de Bürgi-Dunitz pour donner majoritairement le produit **V-10a**.¹⁶¹

Un exemple similaire est présent dans la littérature, l'aldéhyde **NA1** est attaqué par le bromure d'isopropylmagnésium pour donner un unique diastéréoisomère dont la configuration absolue n'a pas été précisée (*Schéma V-29*).¹⁶²

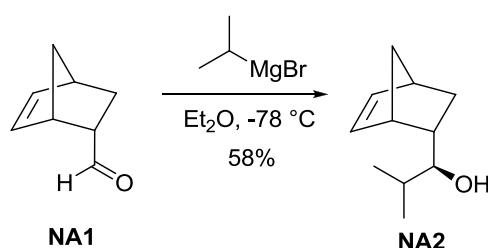


Schéma V-29 – Attaque nucléophile diastéréosélective sur l'aldéhyde **NA1**.

Après cyclisation et réduction, les deux diastéréoisomères de **V-11** obtenus avec un rendement de 84% sur deux étapes ont pu être séparés par chromatographie. Une analyse des spectres infrarouge a permis de confirmer que le diastéréoisomère majoritaire est bien celui où une liaison hydrogène intramoléculaire peut se former, confirmant dans le même temps la structure du diastéréoisomère majoritaire **V-10a**.

Le réarrangement de Beckmann appliqué au composé **V-11** a permis d'installer le nitrile en *endo* de la molécule et de régénérer la méthyle cétone avec un très bon rendement de 90% sur deux étapes.

¹⁶¹ Le suffixe « a » désignera dans la suite du manuscrit le diastéréoisomère majoritaire.

¹⁶² Nakazaki, M.; Naemura, K.; Kondo, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1229.

2. Cycle à cinq chaînons

Nous allons maintenant montrer que la méthode développée est adaptable à des substrats possédant un cycle à cinq chaînons. La réaction de Diels-Alder ne pouvant pas être utilisée dans ce cas, une autre voie de synthèse a été choisie (*Schéma V-30*). Le cyclopentène **V-15** a été synthétisé en effectuant deux substitutions nucléophiles successives de l'anion du méthylacétoacétate sur le *cis*-dichlorobutène avec un rendement de 55%. Puis, une simple décarboxylation a permis de fournir le substrat **V-16** nécessaire à notre étude.

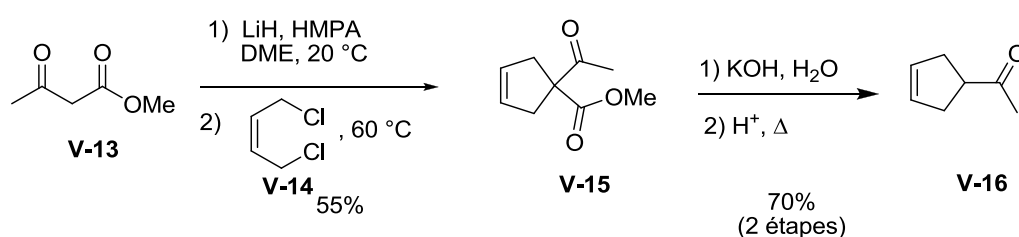


Schéma V-30 – Synthèse du substrat cyclique à cinq chaînons V-16.

En suivant la séquence réactionnelle mise au point précédemment, le précurseur de cyclisation **V-17** a pu être préparé avec un rendement de 53% à partir du composé **V-16** (*Schéma V-31*).

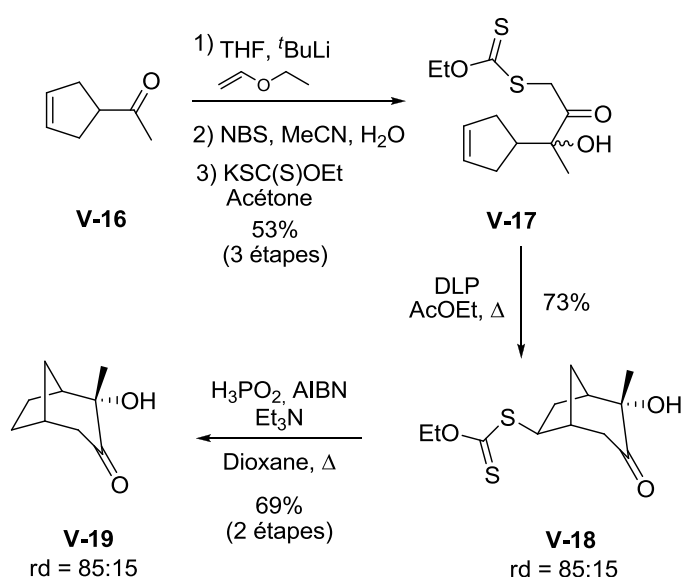


Schéma V-31 – Application de la méthode sur un cycle à cinq chaînons.

Le xanthate **V-17** ainsi obtenu a été engagé dans une réaction de cyclisation qui s'est révélée être diastéréosélective et efficace. Le produit cyclisé résultant **V-18** a ainsi été synthétisé sous la forme de deux diastéréoisomères dans un ratio 85:15 et avec un rendement de 73%.

La séquence réactionnelle de cyclisation/réduction appliquée au composé **V-17** a permis d'isoler le produit réduit **V-19** sous la forme de deux diastéréoisomères dans le même rapport avec un rendement de 69%. La diastéréosélectivité observée résulte du centre quaternaire portant la fonction alcool. L'analyse des données infrarouges a permis de déterminer que le produit majoritaire après cyclisation est le composé qui possède une liaison hydrogène intramoléculaire. L'hypothèse que nous avançons est qu'au moment de la cyclisation une liaison hydrogène intramoléculaire conditionne la structure qu'adopte la molécule dans l'espace. Le radical peut alors cycliser sur l'une ou l'autre des extrémités de la double liaison. L'état de transition **V-21** est ainsi défavorisé, en raison d'une gêne stérique entre le méthyle et les hydrogènes du cycle (*Schéma V-32*).

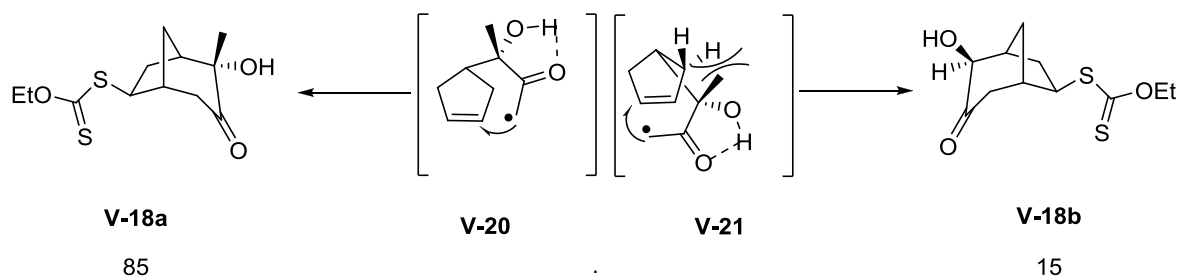


Schéma V-32 – Rationalisation de la diastéréosélectivité de la cyclisation.

E. Fonctionnalisation grâce au potentiel synthétique des xanthates

Au lieu de réduire directement le xanthate obtenu après cyclisation, il est possible d'utiliser la chimie développée autour de la fonction xanthate dans le but de fonctionnaliser de diverses manières le cycle (*Schéma V-33*).

Cette fonctionnalisation supplémentaire n'est généralement pas réalisable avec la chimie de l'étain car le radical généré après cyclisation est directement réduit.

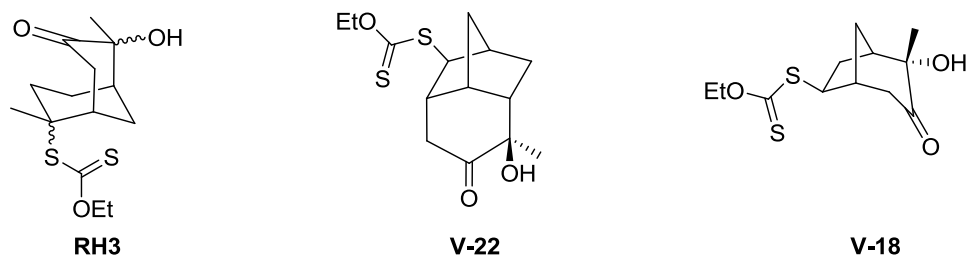


Schéma V-33 - Xanthates intermédiaires engagés dans une étape de fonctionnalisation.

1. Création d'un centre quaternaire par installation d'une chaîne allyle

Une première illustration de la diversité qui peut être obtenue en utilisant la chimie des xanthates est présentée sur le **schéma V-34**.

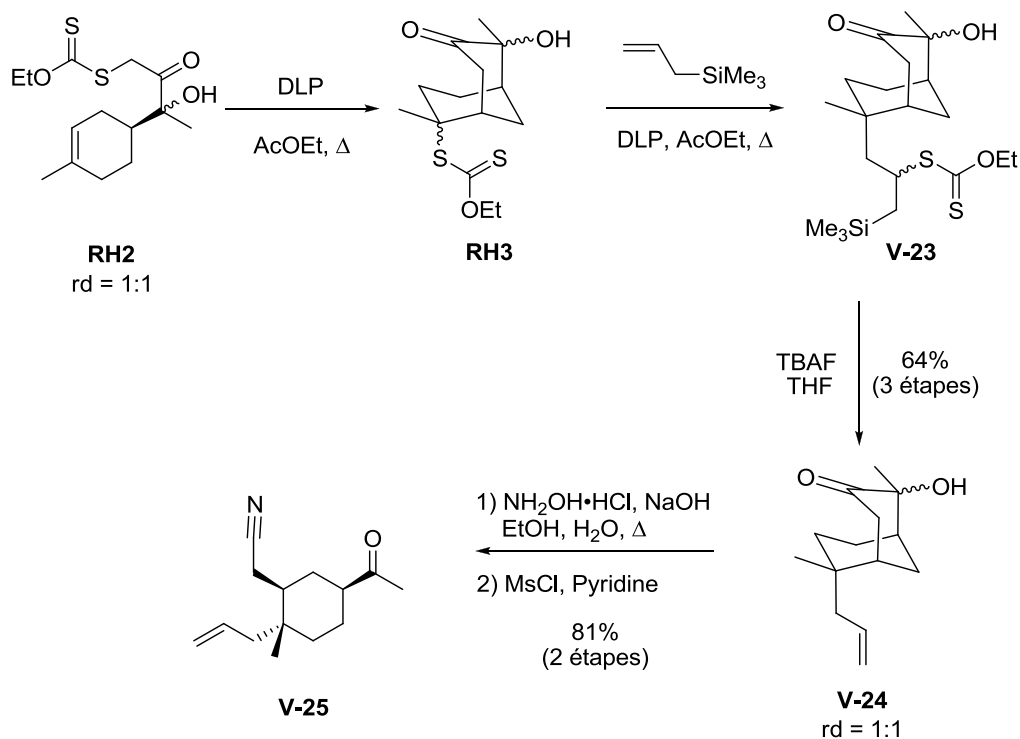


Schéma V-34 – Installation d'une chaîne allyle de manière contrôlée.

A partir du xanthate **RH2**, il a été possible dans un premier temps d'effectuer la cyclisation, puis après consommation complète de l'oléfine de départ, l'allyltriméthylsilane a été ajouté dans le milieu réactionnel en vue d'effectuer une addition radicalaire intermoléculaire dans un second temps. Le produit cinétique de **RH3** s'additionne alors sur l'oléfine pour former le xanthate intermédiaire **V-23** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères obtenus dans un *ratio* non déterminé. En présence de TBAF, il a été possible d'éliminer le xanthate et le groupe triméthylsilane en vue d'installer une chaîne allyle, du côté opposé au cycle préalablement formé.¹⁶³ Les trois étapes ont pu être enchaînées sans effectuer de purification intermédiaire et ont permis de synthétiser le bicyclic **V-24** avec un rendement de 64% sur les trois étapes.

Le composé **V-24**, ainsi obtenu a pu être engagé dans un réarrangement de Beckmann pour donner le produit **V-25** avec un rendement de 81% sur deux étapes.

2. Création d'un centre quaternaire par installation d'une chaîne portant un aldéhyde masqué

Des composés possédant des fonctionnalités différentes peuvent être synthétisés de manière aisée en faisant varier la nature de l'oléfine.

Il a, par exemple, été possible d'installer une chaîne possédant un aldéhyde masqué, en enchaînant une étape de cyclisation, une addition intermoléculaire et une réduction du xanthate sans isoler les intermédiaires (*Schéma V-35*). Le bicyclic **V-26** a été synthétisé avec un rendement de 50% sur les trois étapes. De nouveau, dans des conditions de réarrangement de Beckmann, la cétone méthylée a été régénérée avec un rendement de 70% sur les deux étapes.

¹⁶³ Briggs, M. E.; Zard, S. Z. *Synlett* **2005**, 334.

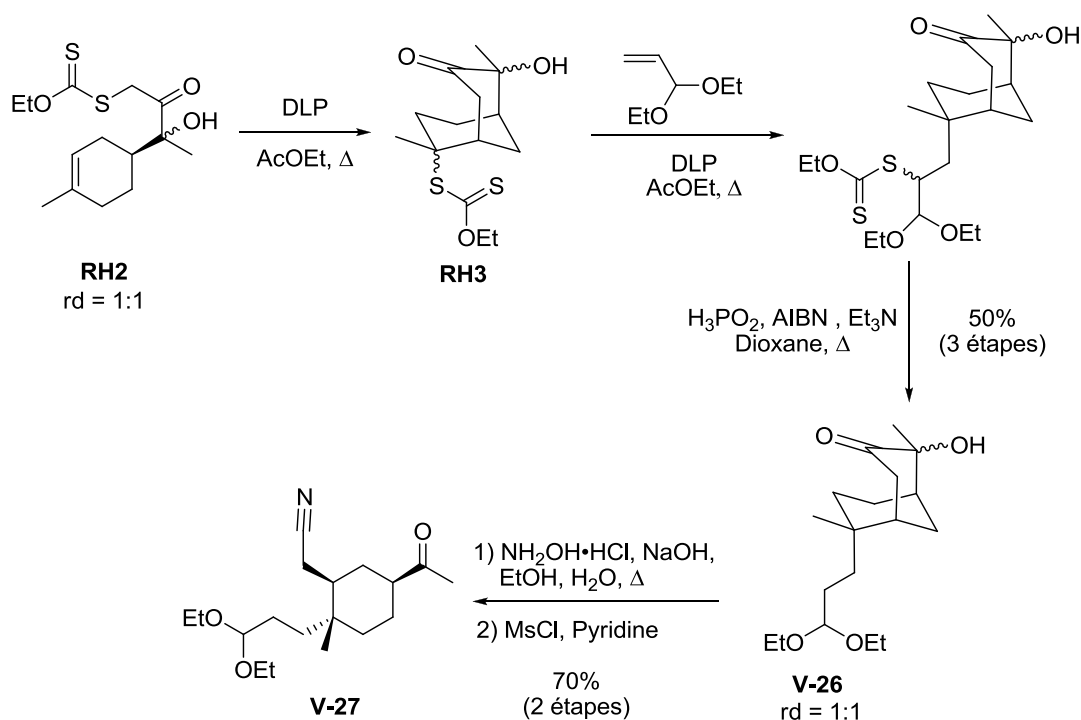


Schéma V-35 – Installation d'une chaîne portant un aldéhyde masqué de manière contrôlée.

La méthode développée est particulièrement puissante, en effet elle permet la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone avec un transfert complet de la chiralité. En outre, il est possible de créer des centres quaternaires d'accès particulièrement difficile. Le substituant, issu de l'étape d'addition radicalaire, se positionne du côté opposé aux substituants présents sur le composé de départ.

3. Installation d'un vinyle dichloré

Le groupement vinyle dichloré présente un fort potentiel synthétique. En effet, elle peut être utilisée pour réaliser des couplages catalysés par des métaux de transition, transformée en alcyne par une réaction de Corey-Fuchs,¹⁶⁴ en chlorure acétylénique en employant une base comme le LDA,¹⁶⁵ ou encore en aldéhyde en effectuant une ozonolyse réductrice.

¹⁶⁴ (a) Pour une revue récente sur la réaction de Corey-Fuchs, voir : Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2007. (b) Corey, E. J.; P. L. Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

¹⁶⁵ Carran, J.; Waschbuch, R.; Marinetti, A.; Savignac, P. *Synthesis* **1996**, 1494.

Le xanthate **V-22** a été préparé par cyclisation 6-*exo* du composé **V-15** avec un rendement de 90% en vue d'effectuer de multiples fonctionnalisations ultérieures (*Schéma V-36*).

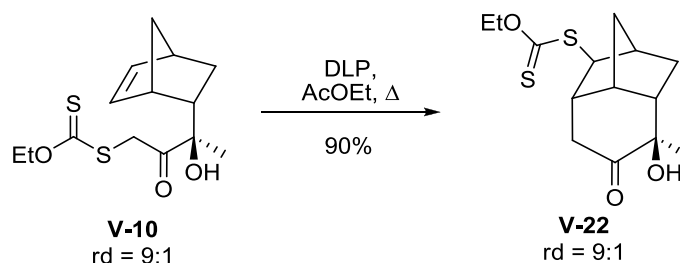


Schéma V-36 – Cyclisation du composé V-15.

A partir du xanthate **V-22**, il a été possible d'effectuer une réaction de vinylation avec une sulfone vinylique dichlorée **V-28**.¹⁶⁶ La fonction xanthate du composé **V-18** a ainsi pu être transformée en un groupe vinyle dichloré avec un rendement de 61% pour donner le produit **V-29** sous la forme de deux diastéréoisomères séparables. Après coupure oxydante, le nitrile **V-30** a pu être obtenu avec un rendement de 75% sur les deux étapes (*Schéma V-37*). Le groupement vinyle dichloré a pu être introduit de manière contrôlée, il s'est uniquement additionné du côté le moins encombré de la molécule, c'est-à-dire en *exo*.

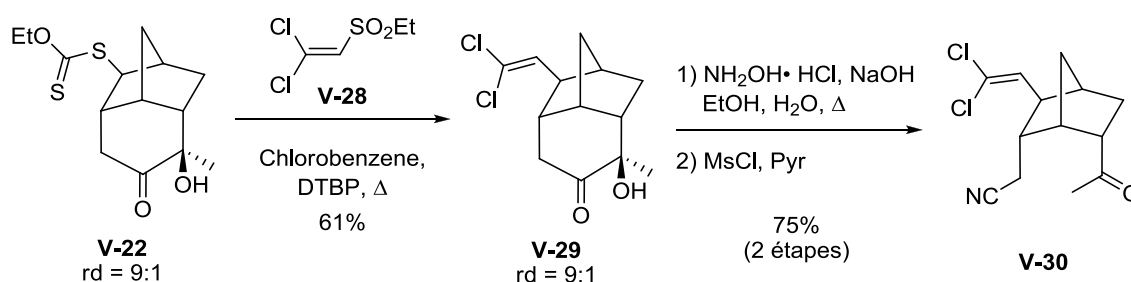


Schéma V-37 – Installation d'un dichloré vinylique en position exo.

De la même façon, le xanthate **V-18** a pu être fonctionnalisé par un groupement dichloré vinylique avec un rendement de 60%. Le composé **V-31** a ensuite été engagé dans un

¹⁶⁶ Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943.

réarrangement de Beckmann modifié pour fournir le composé **V-32** avec un rendement de 69% sur les deux étapes.

Grâce à la méthode développée, deux centres stéréogènes adjacents ont pu être créés de manière contrôlée : le substituant possédant la fonction nitrile se trouve du même côté que la cétone de départ alors que le substituant dichloré vinylique se positionne de l'autre côté du cycle (*Schéma V-38*).

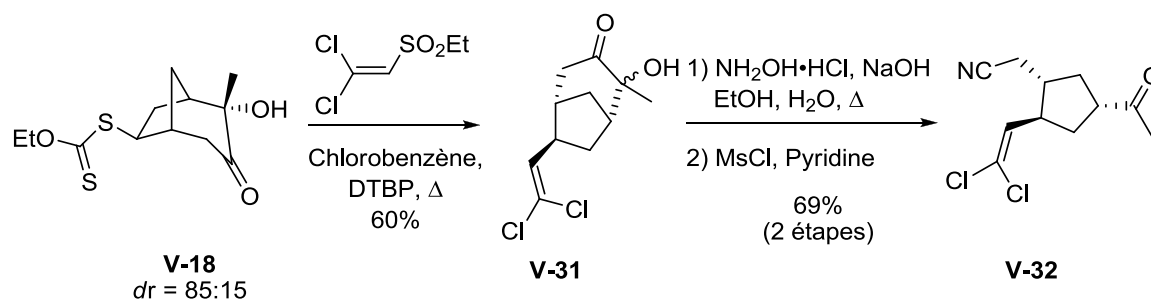


Schéma V-38 – Fonctionnalisation du cycle à cinq chaînons.

4. Installation d'un pont cyclopropyle

La fonction xanthate du composé **V-18** a également pu être remplacée par un atome de brome par abstraction de ce dernier en utilisant un initiateur radicalaire et du 2-bromo*isobutyrate* d'éthyle.¹⁶⁷ La méthode nécessite une quantité stœchiométrique de peroxyde car le radical *isobutyryle* généré à partir de **V-33** est trop stable pour propager la chaîne (*Schéma V-39*). Le dérivé bromé **V-34**, obtenu avec un rendement de 71%, a été synthétisé de manière stéréosélective, l'atome de brome se plaçant uniquement en position *exo* pour des raisons stériques.

En traitant le dérivé bromé **V-34** par deux équivalents de *tert*-butanolate de potassium, nous avons obtenu le tétracycle **V-35** avec un très bon rendement de 85%.

¹⁶⁷ Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synlett* **2002**, 811.

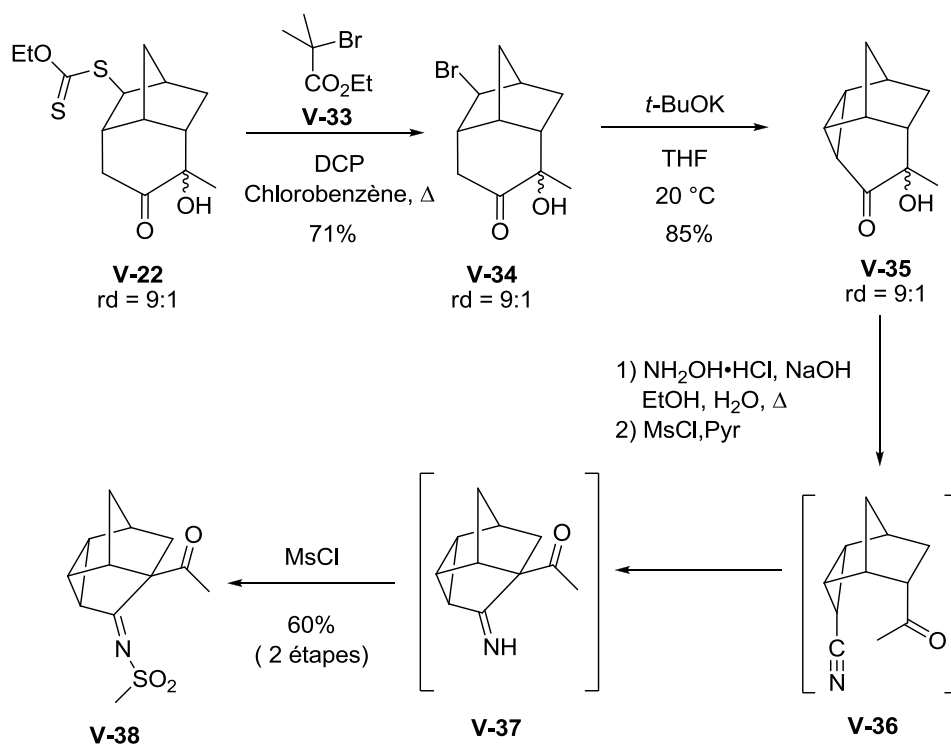


Schéma V-39 – Stéréoinduction appliquée sur un bicyclic.

Dans les conditions oxydantes identiques à celles utilisées précédemment, à notre surprise, nous n'avons pas isolé le produit d'ouverture attendu **V-36**. Le composé obtenu est le tétracycle **V-38** résultant de la cyclisation de l'énolate de la cétone sur le nitrile pour former l'imine **V-37**, qui réagit ensuite avec le chlorure de mésyle en excès. Nous avons donc conclu que la contrainte stérique, induite par le pont cyclopropyle conduit au rapprochement de l'énolate et du nitrile, qui réagissent spontanément.

Conclusion

La richesse de la réaction de Diels-Alder combinée à la puissance de la chimie des xanthates a permis de développer une méthode possédant un fort potentiel synthétique (*Schéma V-40*). Un nombre illimité de composés complexes chiraux similaires à **V-42** est facilement accessibles en suivant la séquence réactionnelle mise au point.

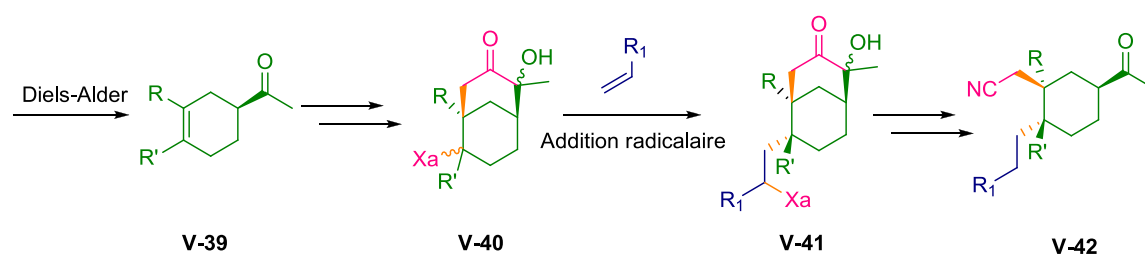


Schéma V-40 – Potentiel synthétique de la méthode.

Cette méthode, comparée à celle développée par Stork présente de nombreux avantages :

- La dégénérescence de la réaction d'addition du xanthate permet d'effectuer des cyclisations 6-*exo* y compris sur une position encombrée.
- Le transfert du groupe xanthate sur la molécule cyclisée offre la possibilité de créer une nouvelle liaison carbone-carbone, en effectuant une addition intermoléculaire sur des oléfines diverses.
- L'absence de réactif stannylé est à la fois appréciable d'un point de vue écologique et d'un point de vue pratique; la possibilité de travailler dans des milieux concentrés permet d'enchaîner « one-pot » une cyclisation intramoléculaire et une addition intermoléculaire.

La stratégie développée permet de contrôler deux centres stéréogènes adjacents dont l'un d'entre eux peut être quaternaire. Elle pourrait ainsi être appliquée à la synthèse de sesquiterpènes de type eudesmane (**Schéma V-41**).¹⁶⁸

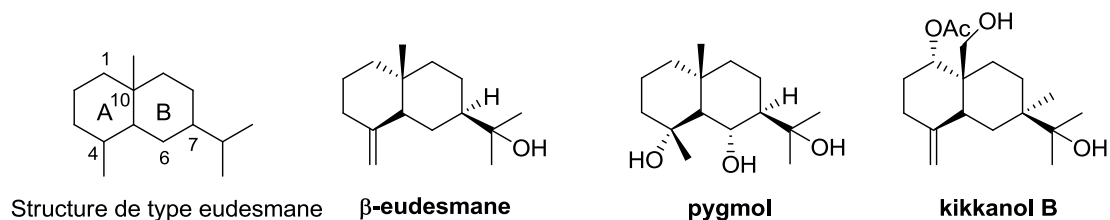


Schéma V-41 – Exemples de sesquiterpènes de type eudesmane.

Le **schéma V-42** illustre tout ce potentiel, en proposant des synthèses originales et relativement rapides de structures assez complexes.¹⁶⁹ Le squelette d'eudesmane serait obtenu par formation du cycle A à partir du nitrile **V-43** qui pourrait être synthétisé efficacement en utilisant la méthode développée dans ce chapitre.

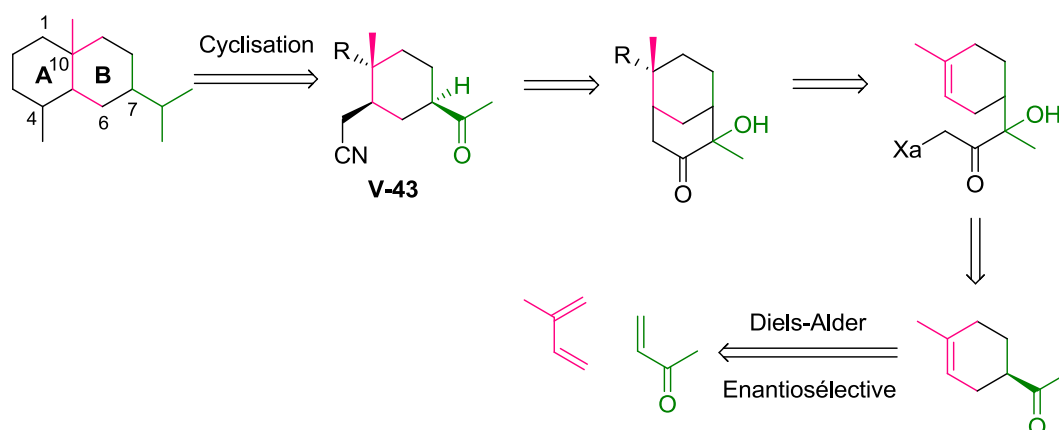


Schéma V-42 – Plan rétrosynthétique utilisant notre stratégie pour la synthèse de structures de type eudesmane.

Par exemple, en partant du composé **V-27** qui a déjà été synthétisé avec succès, une réaction de Thorpe Ziegler permettrait de former le cycle A (**Schéma V-43**). Une hydrogénation de la double liaison, suivie d'une addition du bromure de méthylmagnésium sur la cétone permettrait de synthétiser le composé **V-46**.

¹⁶⁸ Wu, Q.-W.; Yan-Ping Shi, Y.-P.; Jia, Z.-J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 699.

¹⁶⁹ La présentation ainsi que des synthèses de ce type de composés sera plus amplement détaillé dans le chapitre suivant.

Enfin, la fonction nitrile pourrait être réduite en alcool, qui après élimination fournirait le β -eudesmane.

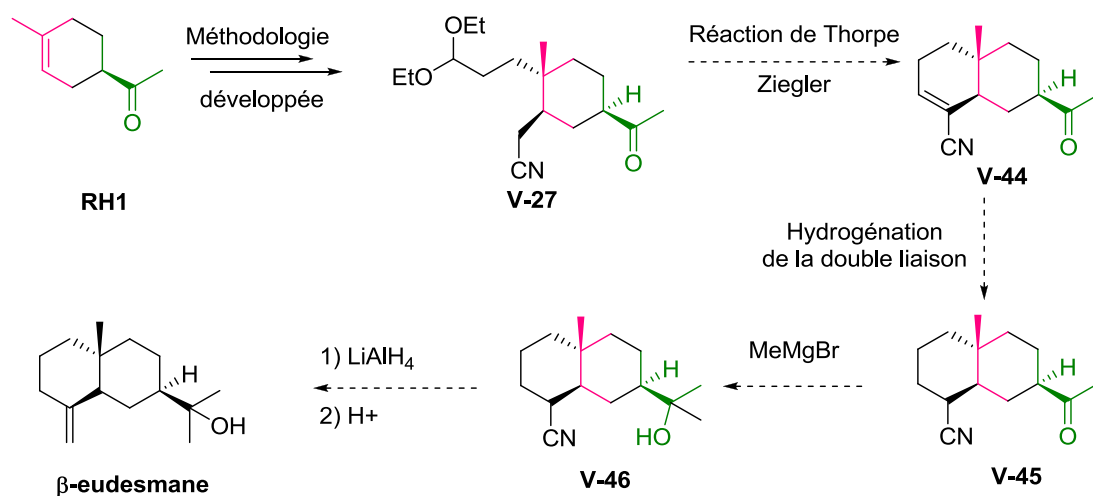


Schéma V-43 – Rétrosynthèse proposée pour la synthèse du β -eudesmane.

En outre, une simple variation du diène de départ permettrait d'obtenir des eudesmanes fonctionnalisés différemment en position 1, 6 et 10 (**Schéma V-44**).

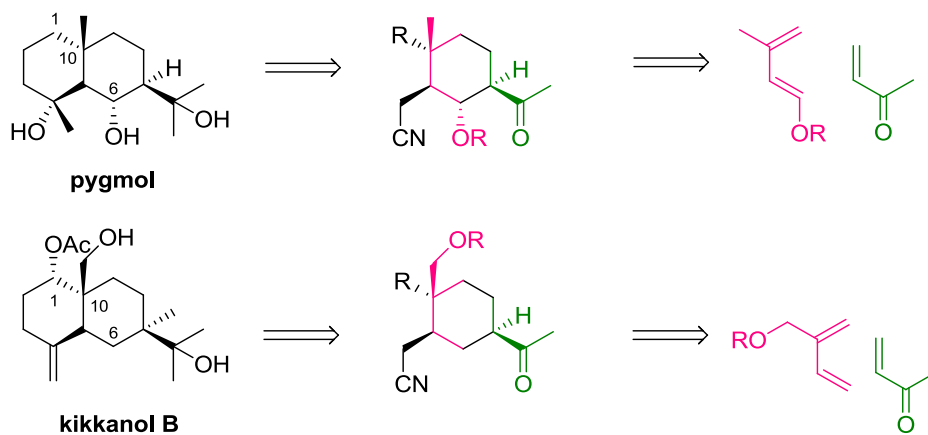


Schéma V-44 – Obtention d'analogues d'eudesmane par simple variation du diène de départ.

PARTIE III

Chapitre VI

Approche à la Synthèse des Sesquiterpènes de type Eudesmane

Introduction

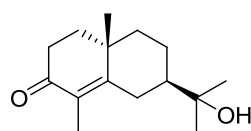
Le précédent chapitre a dévoilé une nouvelle méthode permettant d'effectuer un transfert de chiralité sur un système cyclique. Cette stratégie synthétique permet d'accéder rapidement à des structures complexes et chirales et pourrait être appliquée à la synthèse énantiosélective des composés de type eudesmane. Dans ce chapitre, nous allons proposer une autre approche synthétique du squelette de ces composés en utilisant une réaction radicalaire typique de la chimie des xanthates : la réaction de cyclisation sur un noyau aromatique.

Dans un premier temps, nous présenterons la famille des eudesmanes. Puis, nous décrirons deux stratégies de synthèse récentes qui ont été adoptées pour synthétiser différents analogues d'eudesmanes. Enfin, nous exposerons les premiers résultats obtenus concernant la synthèse de ces molécules.

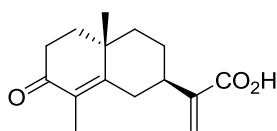
I. Présentation des sesquiterpènes de type eudesmane

Les sesquiterpènes de type eudesmane font partie de la famille des plantes appelée *Asteraceae* (*Compositae*).¹⁶⁴ Ces végétaux sont utilisés dans de nombreux domaines notamment en médecine, et sont présents dans le caoutchouc, certains pesticides et certaines huiles comestibles. Plus de mille structures appartenant à la famille des eudesmanes ont pu être isolées de différentes sources. Elles varient selon le degré d'oxydation et la substitution des cycles; certaines d'entre elles ont également des structures ouvertes (*Schéma VI-1*).

Cette classe de composés possède des propriétés biologiques intéressantes, certains de ses membres présentent entre autre des activités antitumorales, antibactériennes et antifongiques. Par exemple, la (+)-carissone¹⁷⁰ et l'acide (+)-3-oxocostucique¹⁷¹ sont des agents antibactériens alors que le (-)- α -eudesmol¹⁷² est un inhibiteur de canaux calciques.



(+)-carissone



acide (+)-3-oxocostusique

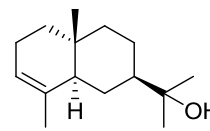
(-)- α -eudesmol

Schéma VI-1 - Structures typiques de sesquiterpènes de type eudesmane.

Le squelette commun de ces composés est une décaline possédant un groupement méthyle en position 4 et 10 ainsi qu'un isopropyle en position 7 (**Schéma VI-2**). Une des difficultés majeures de synthèse réside dans la création contrôlée du centre quaternaire en C10.

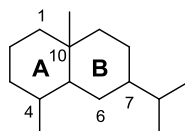


Schéma VI-2 - Squelette des eudesmanes.

¹⁷⁰ Pour l'activité biologique et l'isolement de la (+)-carissone, voir: (a) Mohr, K.; Schindler, O.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 462. (b) Joshi, D. V.; Boyce, S. F. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 95. (c) Achenbach, H.; Waibel, R.; Addae-Mensah, I. *Phytochemistry* **1985**, 24, 2325. (d) Lindsay, E. A.; Berry, Y.; Jamie, J. F.; Bremner, J. B. *Phytochemistry* **2000**, 55, 403.

¹⁷¹ Pour l'activité biologique et l'isolement de l'acide (+)-3 oxocostusique, voir: (a) Bohlmann, F.; Jakupovic, J.; Lonitz, M. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 301. (b) Khanina, M. A.; Kulyyasov, A. T.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Adekenov, S. M.; Raldugin, V. A. *Chem. Nat. Compd.* **1998**, 34, 145. (c) Al-Dabbas, M. M.; Hashinaga, F.; Abdelgaleil, S. A. M.; Suganuma, T.; Akiyama, K.; Hayashi, H. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, 97, 237. (d) Mohamed, A. E.-H.; Ahmed, A. A.; Wollenweber, E.; Bohm, B.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 152.

¹⁷² Pour l'activité biologique et l'isolement de l' α -eudesmol, voir: (a) McQuillin, F. J.; Parrack, J. D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2973. (b) Asakura, K.; Kanemasa, T.; Minagawa, K.; Kagawa, K.; Ninomiya, M. *Brain Res.* **1999**, 823, 169. (c) Toyota, M.; Yonehara, Y.; Horibe, I.; Minagawa, K.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1999**, 52, 689. (d) Asakura, K.; Kanemasa, T.; Minagawa, K.; Kagawa, K.; Yagami, T.; Nakajima, M.; Ninomiya, M. *Brain Res.* **2000**, 873, 94.

II. Exemples de synthèse de composés de type eudesmane

Malgré sa faible masse molaire, la rigidité du squelette de ces produits naturels fait de sa synthèse un défi pour les chimistes organiciens. Leur activité biologique a conduit de très nombreux groupes à s'intéresser à ce type de composés.^{173,174,175}

La plupart des synthèses ont été effectuées par hémisynthèse en utilisant un composé chiral naturel. Par exemple, le dihydrojunenol, un des analogues au degré d'oxydation le plus faible, avait été synthétisé jusqu'à très récemment une seule fois par hémisynthèse à partir de la santonine sous la forme de trois diastéréomères séparables (**Schéma VI-3**).¹⁷⁶

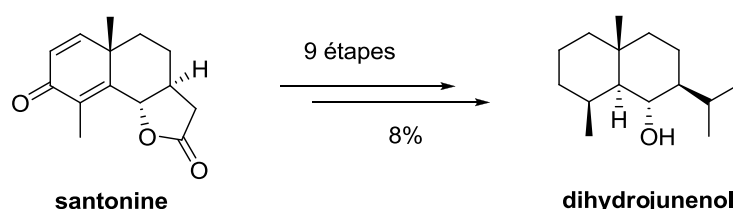


Schéma VI-3 - Hémisynthèse du dihydrojunenol.

Nous nous intéresserons dans la suite de chapitre uniquement aux deux synthèses totales énantiosélectives existantes, qui ont été réalisées en 2009 successivement par Stolz et Baran.

¹⁷³ Pour les synthèses de la (+)-carissone, voir : (a) Pinder, A. R.; Williams, R. A. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2773. (b) Sathe, V. M.; Rao, A. S. *Indian Chem.* **1971**, 9, 95. (c) Kutney, J. P.; Singh, A. K. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 1842. (d) Wang, C.-C.; Kuoh, C.-S.; Wu, T.-S. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 409. (e) Aoyama, Y.; Araki, Y.; Konoike, T. *Synlett* **2001**, 9, 1452.

¹⁷⁴ Pour les synthèses de l'acide (+)-3 oxocostusique, voir: (a) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3071. (b) Xiong, Z.; Yang, J.; Li, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2607.

¹⁷⁵ Pour les synthèses de l' α -eudesmol, voir: (a) Humber, D. C.; Pinder, A. R.; Williams, R. A. *J. Chem. Soc.* **1967**, 2335. (b) Taber, D. F.; Saleh, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2361. (c) Schwartz, M. A.; Willbrand, A. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1359. (d) Chou, T.-S.; Lee, S.-J.; Yao, N.-K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4113. (e) Frey, B.; Hünig, S.; Koch, M.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1991**, 854. (f) Frey, B.; Schnaubelt, J.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1385.

¹⁷⁶ Cardona, L.; Garcia, B.; Gimenez, E.; Pedro, J. R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 851.

A. Synthèse de la (+)-carissone par Stolz

La synthèse totale de la (+)-carissone¹⁷⁷ est basée sur une application de la méthode mise au point par Stolz permettant d'effectuer une allylation asymétrique d'un β -cétoester racémique (*Schéma VI-4*).¹⁷⁸

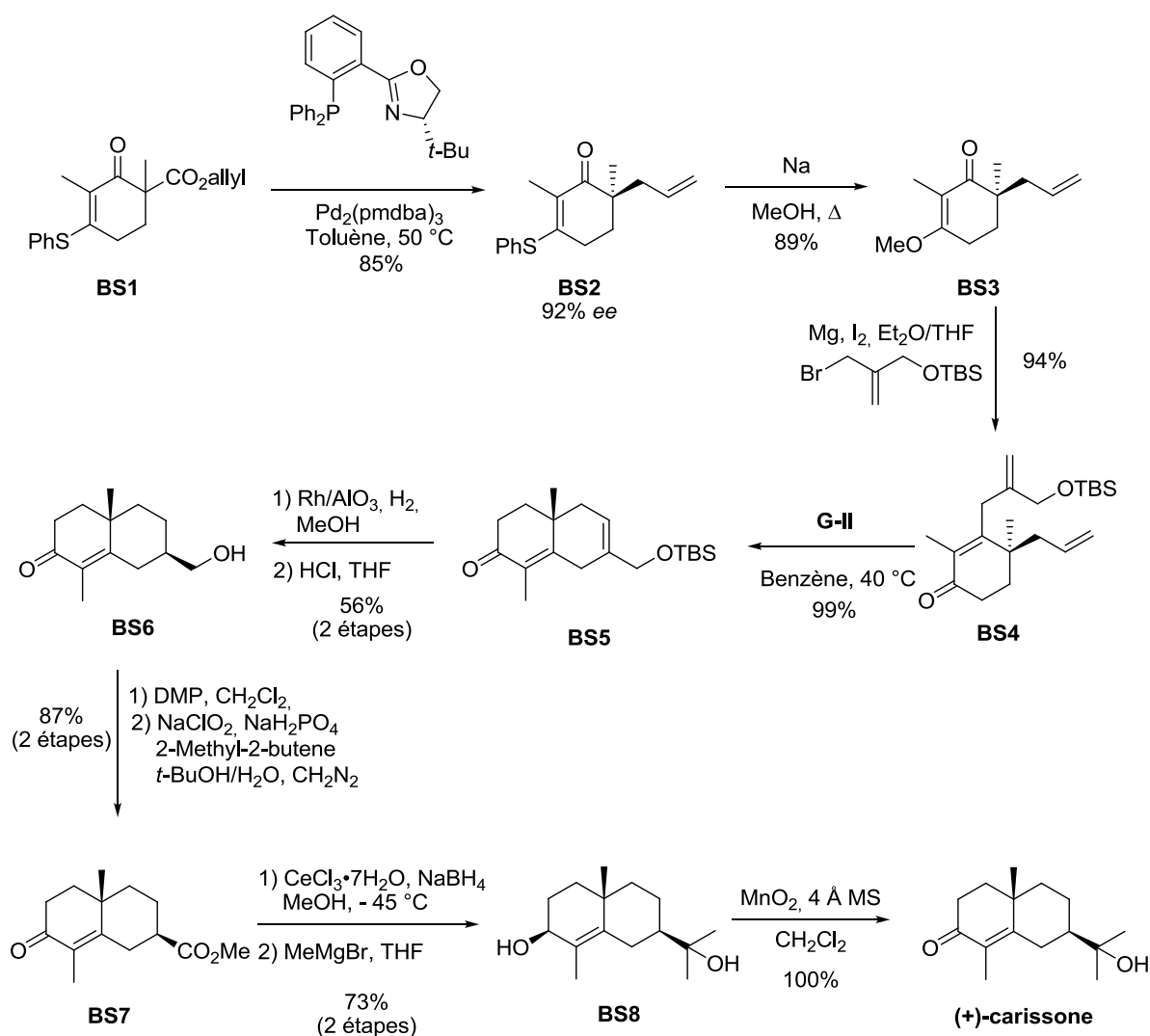


Schéma VI-4 – Synthèse totale énantiosélective de la (+)-carissone par Stolz.

¹⁷⁷ Levine, S. R.; Krout, M. R.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 289.

¹⁷⁸ (a) Behenna, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044. (b) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924. (c) Seto, M.; Roizen, J. L.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6873. (d) Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1476.

A partir du β -cétoester **BS1** en présence d'un catalyseur de palladium(0) et d'une phosphine chirale jouant le rôle de ligand, le centre quaternaire C-10 a pu être installé de manière énantiosélective avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 92%.

Sous l'action du méthanolate de sodium, le sulfure vinylique **BS2** a alors été transformé en un éther vinylique **BS3** avec un rendement de 89%. L'addition 1,2 du bromure d'allylmagnésium substitué sur l'énone **BS3**, suivie d'une déshydratation a permis d'obtenir une nouvelle énone **BS4**, qui a pu être engagée dans une réaction de métathèse cyclisante en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II**. La double liaison trisubstituée du bicycle **BS5** a alors été réduite sélectivement et de manière diastéréosélective en utilisant un catalyseur de rhodium sur alumine. En présence d'acide chlorhydrique, le groupement silylé primaire a été déprotégé et un rendement de 56% sur les deux étapes a été observé. Une oxydation de l'alcool primaire résultant **BS6**,¹⁷⁹ suivie d'une réaction de Pinnick et d'un traitement par le diazométhane a conduit à l'ester **BS7** avec un rendement de 87% sur deux étapes.¹⁸⁰

Dans des conditions de Luche, la fonction carbonyle de l'énone a été réduite de manière diastéréosélective.¹⁸¹ Suite à l'addition de deux équivalents de réactif de Grignard sur la fonction ester et à l'oxydation de l'alcool allylique **BS8** par l'oxyde de manganèse, la (+)-carissone a été obtenue avec un très bon rendement de 73% sur trois étapes.

La synthèse de la (+)-carissone a été accomplie par le groupe de Stolz en onze étapes à partir du composé **BS1** avec un rendement global de 25%. Il est cependant important de préciser que ce cétoester est obtenu en quatre étapes de synthèse avec un rendement de 56% à partir de la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione commerciale.

¹⁷⁹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.

¹⁸⁰ (a) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888. (b) Kraus, G. A.; Roth, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825. (c) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.

¹⁸¹ Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848.

B. Synthèses d'analogues d'eudesmanes par Baran

De manière élégante, Baran choisit de suivre le processus biologique de synthèse des terpènes.¹⁸² Dans une première phase, il construit de manière très efficace le squelette des eudesmanes et synthétise le dihydrojunenol **BA7** (*Schéma VI-5*). En choisissant astucieusement cet intermédiaire commun, il passe à la seconde phase qui consiste à oxyder sélectivement différentes positions en jouant sur les conditions utilisées. Ce procédé ingénieux a permis d'accéder rapidement à un grand nombre d'analogues.

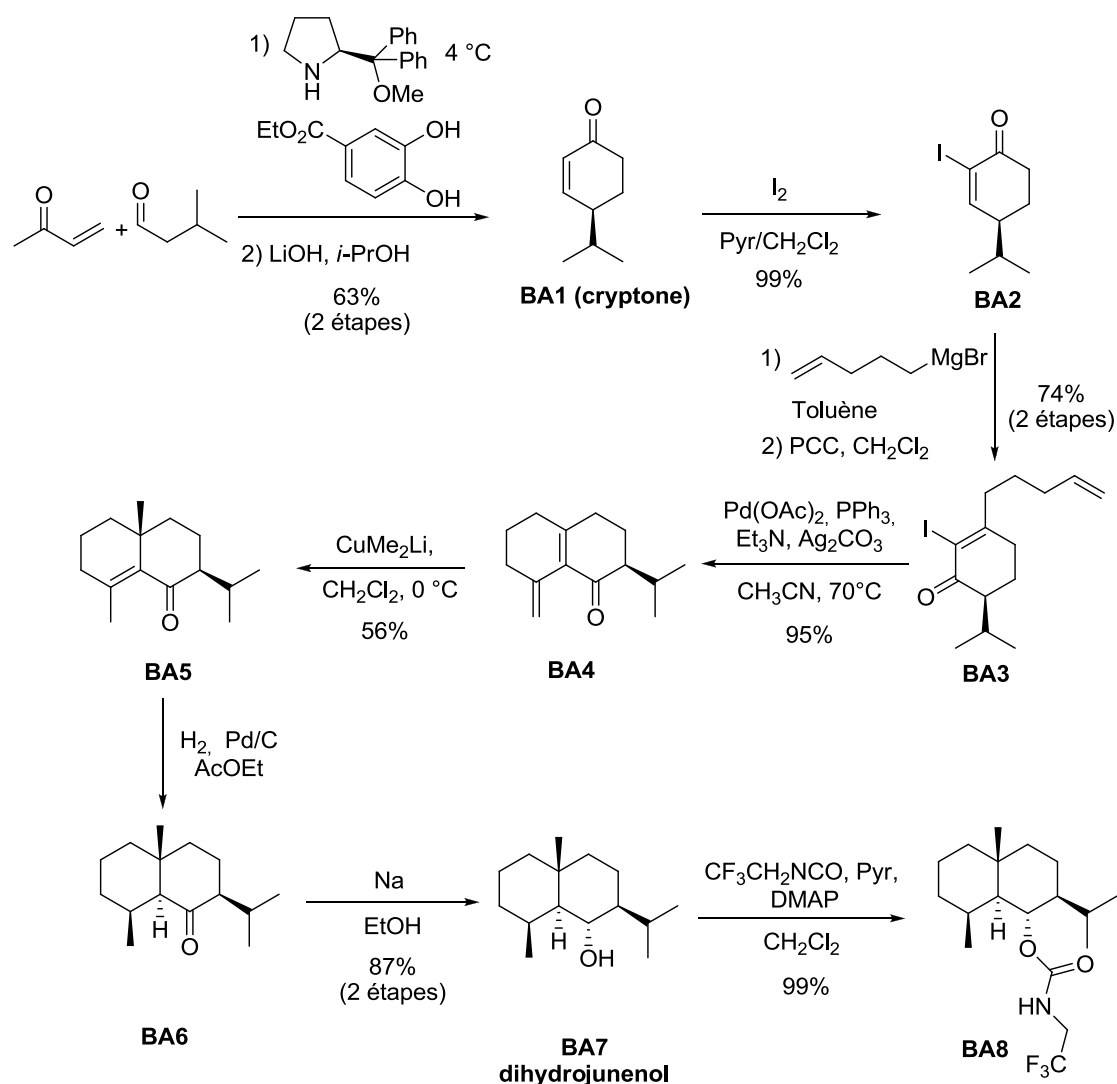


Schéma VI-5 – Synthèse totale énantiosélective du dihydrojunenol par Baran.

¹⁸² (a) Chen, K.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, 459, 824. (b) Chen, K.; Ishihara, Y.; Galan, M. M.; Baran, P. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4738

Une réaction de Michael intermoléculaire énantiosélective entre la méthyl cétone vinylique et le 3-méthylbutyraldéhyde catalysée par le prolinol, suivie d'un traitement par l'hydroxyde de lithium a permis d'installer le groupement isopropyle et d'obtenir la cryptone **BA1** avec un excès énantiomérique de 89% et un rendement de 63% sur deux étapes.¹⁸³

L'énone **BA1** réagit alors avec le diiode en présence d'une base pour former l'iodure vinylique **BA2** avec un rendement quantitatif. L'addition 1,2 du bromure de pent-4-ényl magnésium sur la cétone **BA2** a conduit à l'alcool allylique correspondant, qui en présence de PCC s'est réarrangé pour donner l'énone cyclique **BA3** avec un rendement de 74% sur deux étapes.

L'iodure vinylique **BA3** a alors été engagé dans une réaction de Heck intramoléculaire. Cette dernière s'est révélée très efficace et a permis la formation du bicycle **BA4** avec un rendement de 95%. L'addition du diméthyl cuprate de lithium sur l'énone **BA4** a permis de mettre en place le méthyle en position C10 avec un rendement de 56%.

La succession des étapes de réduction de la double liaison *endo*-cyclique et de la fonction carbonyle a ainsi conduit à la formation contrôlée des trois centres asymétriques adjacents, permettant d'accéder au dihydrojugénol avec un rendement de 87% sur deux étapes. Cette *trans*-décaline peut être synthétisée de manière énantiosélective à l'échelle du gramme avec un rendement global de 21% sur neuf étapes à partir de la méthyl cétone vinylique et de l'*isobutyraldéhyde*.

Dans le but d'accéder à des analogues d'eudesmanes de degrés d'oxydation plus élevés, Baran débuta alors la seconde phase d'oxydation sélective (*Schéma VI-6*). Dans cet objectif, l'alcool **BA7** a été protégé par un carbamate possédant une chaîne trifluoroéthyle afin de diminuer la densité électronique des atomes environnants. L'utilisation de l'oxydant TFDO a conduit sélectivement à la formation de l'alcool **BA9** avec un rendement de 82%.¹⁸⁴ Après simple déprotection du carbamate, le 4-*epi*-ajanol a pu être obtenu avec un rendement de 95%.

¹⁸³ (a) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737. (b) Chi, Y.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4253.

¹⁸⁴ (a) Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1955**, 38, 1529. (b) Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 1.

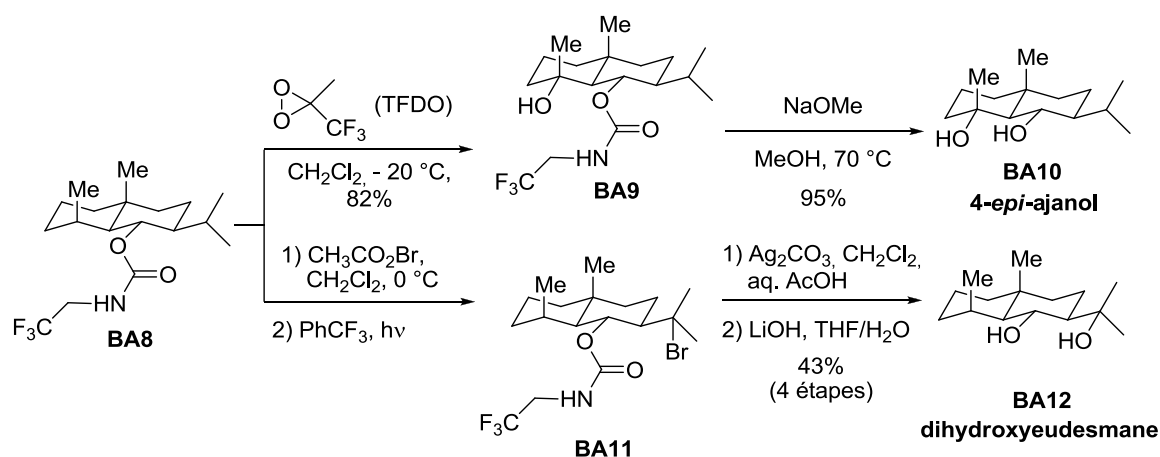


Schéma VI-6 – Synthèses totales du 4-épi-ajanol et du dihydroxyeudesmane.

En utilisant une méthode préalablement développée dans son laboratoire,¹⁸⁵ Baran a synthétisé le dihydroxyeudesmane **BA12** avec un rendement de 43% sur quatre étapes : une réaction d'Hofmann-Löffler-Freytag modifiée, suivie d'un traitement avec le carbonate d'argent et d'une déprotection du carbamate a conduit au diol 1,3-*syn* **BA12** de manière sélective.

Ce processus a également pu être appliqué avec succès à l'alcool **BA9** pour donner le pygmol avec un rendement de 52% sur quatre étapes (**Schéma VI-7**). En utilisant ce même intermédiaire **BA9**, deux autres produits naturels ont pu être obtenus, le 11-*épi*-eudesmantétraol et l'eudesmantétraol. L'élimination du brome par la *tétra*-méthyl pipéridine (TMP) a permis d'installer la double liaison terminale. La bromation de cette dernière, suivie de l'attaque d'un carbamate et d'un traitement à l'acide acétique fournit le carbonate cyclique **BA17**.

¹⁸⁵ Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247.

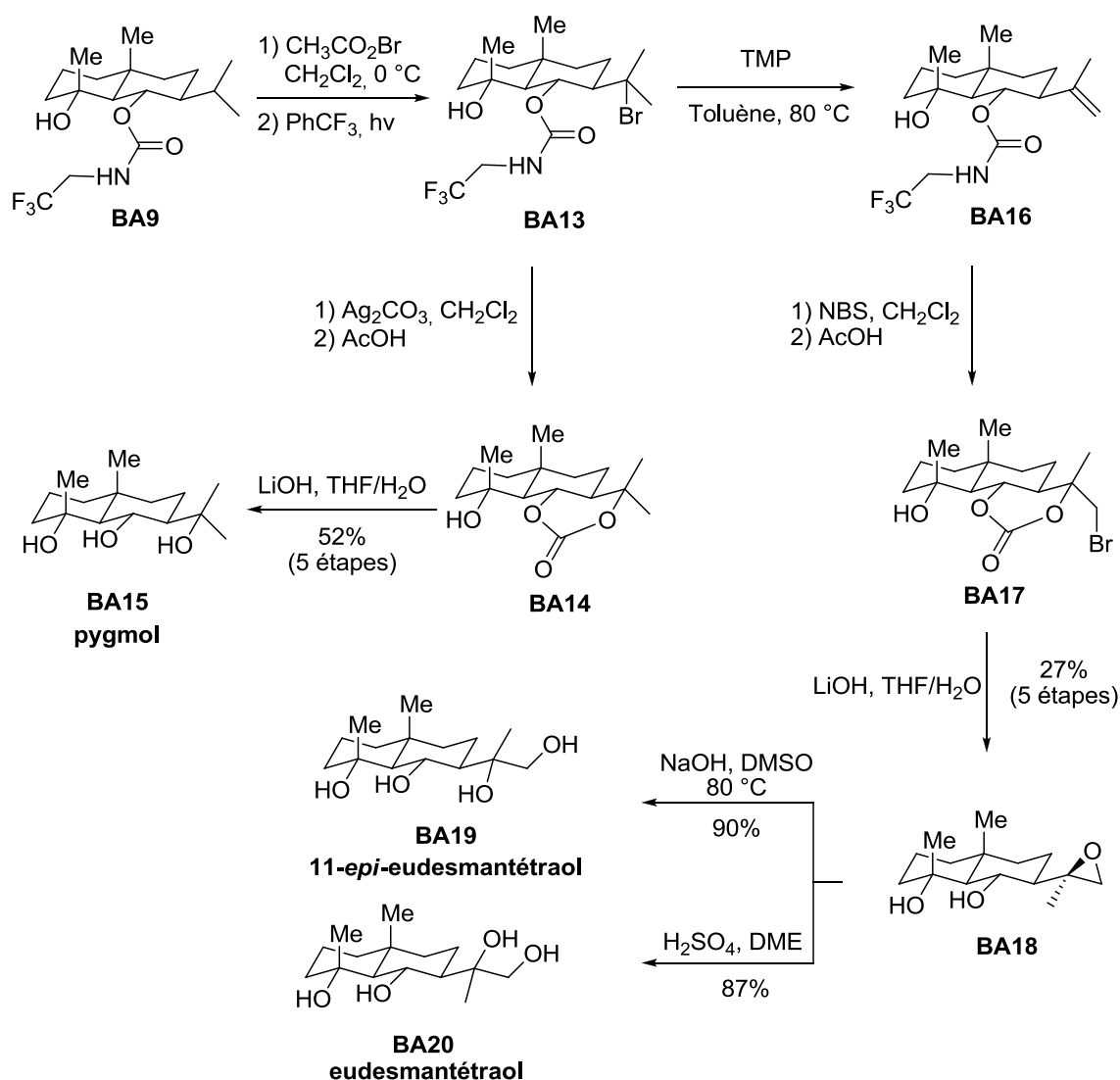


Schéma VI-7 – Synthèses du pygmol, de l'eudesmantétraol et du 11-*epi*-eudesmantétraol.

L'ouverture du carbonate par l'hydroxyde de lithium a conduit à l'époxyde terminal **BA18** avec un rendement de 27% sur cinq étapes. Le traitement de cet oxirane en conditions basiques ou acides a permis d'obtenir respectivement le 11-*epi*-eudesmantétraol **BA19** et l'eudesmantétraol **BA20**.

III. Approche synthétique au squelette des eudesmanes

A. Première analyse rétrosynthétique

Dans un premier temps, nous avons choisi le bicyclic **VI-1** comme intermédiaire commun pour accéder à différents analogues d'eudesmanes. Le diène-1,4 **VI-1** pourrait provenir d'une réaction de Birch alkylante sur la tétralone **VI-2**, qui devrait pouvoir être synthétisée à partir du xanthate **VI-3** grâce à une addition/cyclisation radicalaire (*Schéma VI-8*). Ce dernier serait issu de la chloroacétone correspondante **VI-4** elle-même engendrée par une réaction de Friedel-Crafts à partir du cumène.

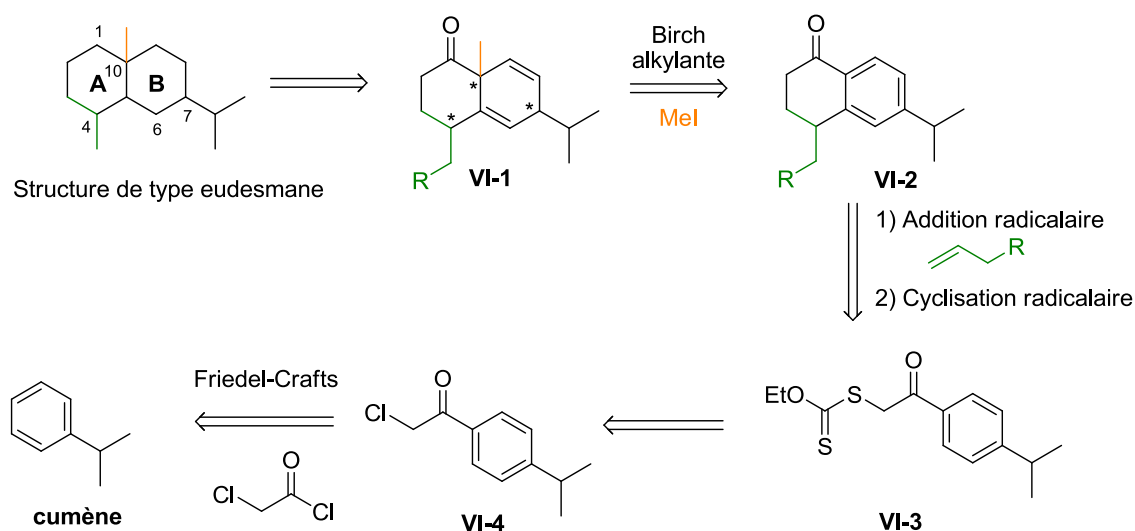


Schéma VI-8 – Rétrosynthèse envisagée pour le squelette des eudesmanes.

Le méthyle en position 10 est introduit grâce à une réaction de Birch alkylante, le contrôle de la stéréochimie relative des trois centres asymétriques créés est l'un des enjeux majeurs de cette synthèse. L'oléfine, sur laquelle le xanthate **VI-3** est additionné, peut être modifiée à souhait en vue de fonctionnaliser différemment le méthyle en position 4 et d'obtenir divers analogues d'eudesmanes. L'isopropyle situé sur le carbone 7 est quant à lui présent sur le cycle aromatique du réactif partenaire de la réaction de Friedel-Crafts.

B. Synthèse de tétralones par voie radicalaire

1. Importance des α -tétralones

Les α -tétralones sont des composés bicycliques de type dihydronaphtalène. Ces molécules sont constituées d'une cyclohexanone fusionnée avec un noyau benzénique (*Schéma VI-9*).

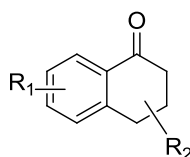
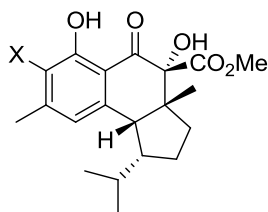
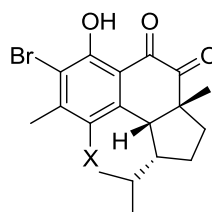


Schéma VI-9 - Squelette des α -tétralones.

Ces composés constituent le squelette de base de plusieurs produits naturels, comme par exemple les composés de type hamigérane. Leurs activités biologiques intéressantes ainsi que leur complexité élevée font de ces molécules un défi synthétique pour les chimistes organiciens (*Schéma VI-10*).¹⁸⁶



X = H, **débromohamigérane A**
X = Br, **hamigérane A**



X = H, **hamigérane B**
X = Br, **4-bromohamigérane B**

Schéma VI-10 – Composés de type hamigérane.

De surcroît, les tétralones sont aisément fonctionnalisables et sont donc des intermédiaires de synthèse courants. Le *schéma VI-11* illustre les principales transformations qui peuvent être effectuées sur le noyau aromatique ainsi que sur la fonction cétone.

¹⁸⁶ (a) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3675; (b) Nicolaou, K. C.; Gray, D.; Tae, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3679.

La présence de divers substituants sur le cycle permet d'envisager des transformations supplémentaires.

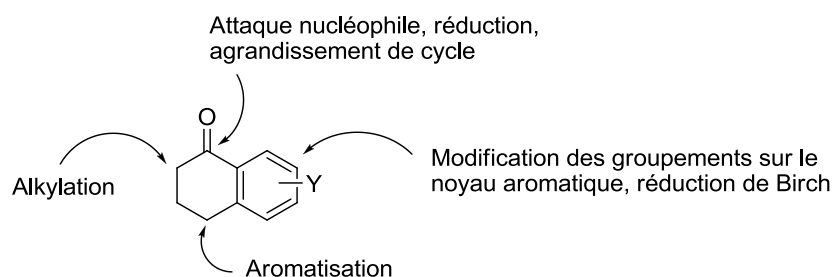


Schéma VI-11 – Diverses fonctionnalisations possibles des α -tétralones.

Par exemple, Stork a effectué la synthèse de l'acide *dl*-déhydroabiétique, à partir de la 6-isopropyltétralone **ST1**.¹⁸⁷ Cette dernière a été transformée en 1-méthyl-2-tétralone **ST2** qui a permis la construction du troisième cycle (**Schéma VI-12**).

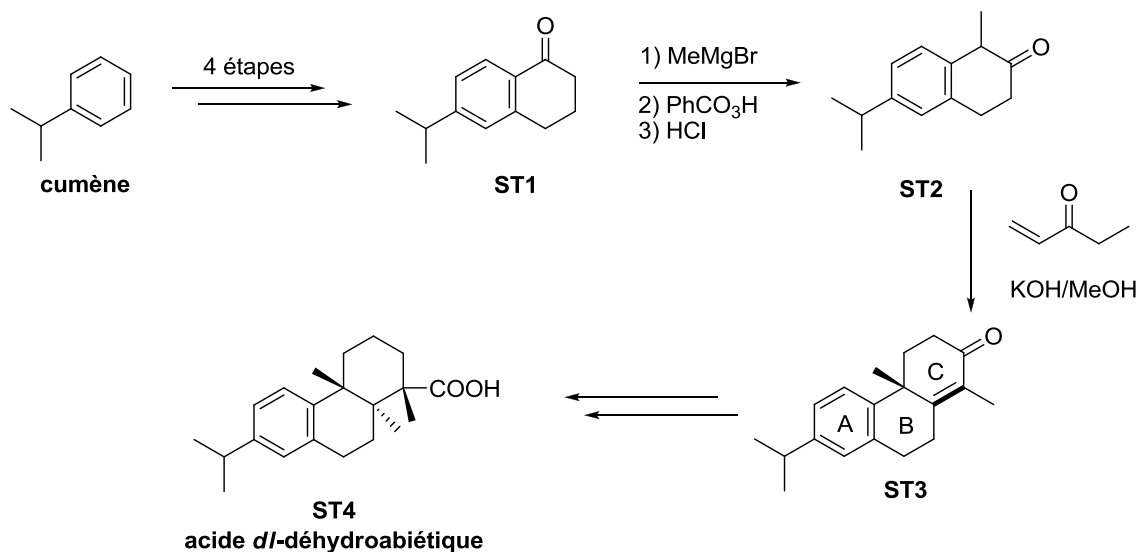


Schéma VI-12 – Synthèse de l'acide *dl*-déhydroabiétique.

Au travers de cet exemple, nous avons pu apercevoir que les tétralones peuvent facilement être transformées en systèmes polycycliques. Après introduction des substituants requis, il est facile d'accéder à une classe de composés biologiquement importants : les terpènes.

¹⁸⁷ Stork, G.; Schulenberg J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 284.

2. Principales voies d'accès aux α -tétralones

La littérature offre de nombreuses méthodes de synthèse des α -tétralones (*Schéma VI-13*).

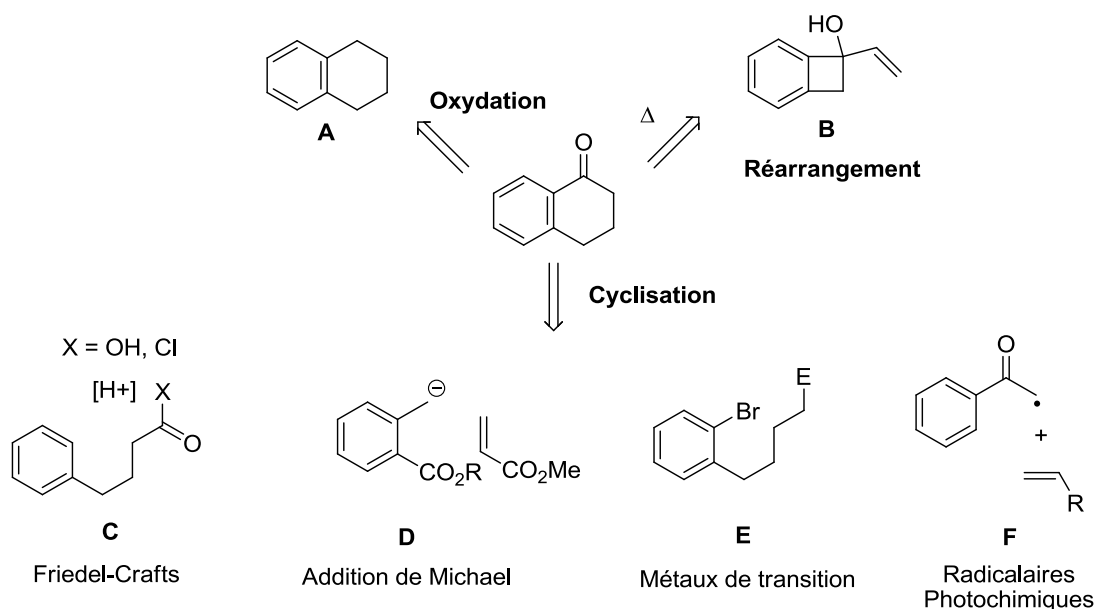


Schéma VI-13 – Principales voies d'accès aux tétralones.

Trois sous-catégories se distinguent. La première méthode consiste à mettre en place la fonction carbonyle par oxydation d'une tétraline **A** en position benzylique. Différents oxydants tels que le réactif de Jones,¹⁸⁸ le chlorochromate de potassium,¹⁸⁹ l'acide chromique,¹⁹⁰ la DDQ¹⁹¹ ou encore l'iodoxybenzene¹⁹² peuvent ainsi être utilisés. Même si des versions catalytiques en chrome ont été développées,¹⁹³ cette stratégie présente l'inconvénient majeur de faire appel à un agent oxydant fort, incompatible avec des fonctions chimiques sensibles. De plus cette méthode est généralement peu efficace et/ou peu sélective si plusieurs positions benzyliques sont oxydables.

¹⁸⁸ Rangarajan, R.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2435.

¹⁸⁹ Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1493.

¹⁹⁰ Burnham, J. W.; Duncan, W. P.; Eisenbraun, E. J.; Keen, G. W.; Hamming, M. C. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1416.

¹⁹¹ Lee, H.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4587.

¹⁹² Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Ramachandran, P. *Tetrahedron* **1984**, 40, 3145.

¹⁹³ Muzart, J. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 113.

La deuxième voie de synthèse des α -tétralones repose la formation d'un triène intermédiaire à partir d'un bicyclic 6,4 de type cyclobutanol **B** qui subit un réarrangement par électrocyclisation pour donner la tétralone désirée.¹⁹⁴

La troisième méthode pour construire des α -tétralones substituées est la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire effectuée à partir d'un acide ou d'un halogénure d'acide **C**.¹⁹⁵ L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans l'utilisation d'acides forts en excès comme l'acide polyphosphorique ou l'acide trifluoroacétique.¹⁹⁶ Même si des conditions alternatives ont été développées, la présence de groupements sensibles est cependant limitée. En outre, la cyclisation n'est pas toujours efficace sur des noyaux aromatiques substitués par des groupes électroattracteurs. De longues séquences de synthèse sont également nécessaires pour accéder aux précurseurs.¹⁹⁷

Une addition 1,4 intermoléculaire suivie d'une cyclisation pour effectuer une réaction de Dieckmann permet également d'accéder au motif tétralone. De nombreuses variantes sont présentes dans la littérature selon le type d'accepteurs de Michael utilisés **D**.¹⁹⁸

Une alternative consiste à utiliser des métaux de transition comme le palladium (0), en synthétisant une 1-nitrotétraline,¹⁹⁹ précurseur de l' α -tétralone ou en effectuant une réaction de type Heck avec insertion de monoxyde de carbone.²⁰⁰ Cette méthode nécessite cependant l'emploi de complexes organométalliques coûteux.

La dernière stratégie que nous allons décrire est celle qui se rapproche le plus de la méthode développée au laboratoire d'un point de vue mécanistique: c'est la chimie

¹⁹⁴ (a) Arnold, B. J.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1034. (b) Essiz, M.; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 36, 3185.

¹⁹⁵ Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1932**, 1125.

¹⁹⁶ Klix, R. C.; Cain, M. H.; Bhatia, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6413.

¹⁹⁷ (a) Yamato, T.; Hideshima, C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3955. (b) Olah, G. A.; Mathew, T.; Farnia, M.; Prakash, G. K. S. *Synlett* **1999**, 1067. (c) Cui, D.-M.; Kawamura, M.; Shimada, S.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4007.

¹⁹⁸ (a) Brunet, J. J.; Essiz, M.; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 871. (b) Aono, M.; Terao, Y.; Achiwa, K. *Chem. Lett.* **1985**, 14, 339. (c) Tarnchompoo, B.; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. *Synthesis* **1986**, 785. (d) Keumi, T.; Inagaki, T.; Nakayama, N.; Taniguchi, M.; Morita, T.; Kitajima, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4034.

¹⁹⁹ Muratake, H.; Nakai, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2355.

²⁰⁰ Negishi, E.-I.; Copéret, C.; Ma, S.; Mita, T.; Sugihara, T.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5904.

radicalaire du manganèse.²⁰¹ L'oxydation de l'acétophénone de départ **F** par le manganèse (III) forme le radical en α de la cétone qui peut s'additionner sur une oléfine de manière intermoléculaire. Le radical adduit peut alors cycliser sur le noyau aromatique et ainsi générer un radical cyclohexadiényle qui est oxydé par le manganèse (III) en excès. Enfin, la perte d'un proton permet de régénérer l'aromaticité du système. L'application de cette méthode est cependant limitée car même en utilisant un excès d'acétophénone de départ **F** et des oléfines activées les rendements restent modestes.

3. La synthèse d' α -tétralones au laboratoire

La brève description des voies d'accès existantes aux α -tétralones nous a permis de voir que les conditions utilisées sont généralement peu compatibles avec des fonctions sensibles et que le cycle aromatique est généralement peu fonctionnalisé.

Dans notre stratégie, le processus de formation de tétralones s'effectue en deux étapes : tout d'abord une addition par transfert de xanthate puis une cyclisation sur le noyau aromatique. Le mécanisme est tel qu'il a été décrit dans le **chapitre II**. Deux voies d'accès convergentes ont été développées au laboratoire dans le but d'obtenir une grande variété de tétralones.²⁰² L'acétophénone de départ peut porter soit la fonction xanthate (**Schéma VI-14**), soit l'oléfine sur laquelle s'effectue l'addition radicalaire (**Schéma VI-15**). Afin de simplifier la lecture, les liaisons nouvellement formées par les réactions radicalaires seront colorées en rose, tandis que la partie venant de l'oléfine sera représentée en vert.

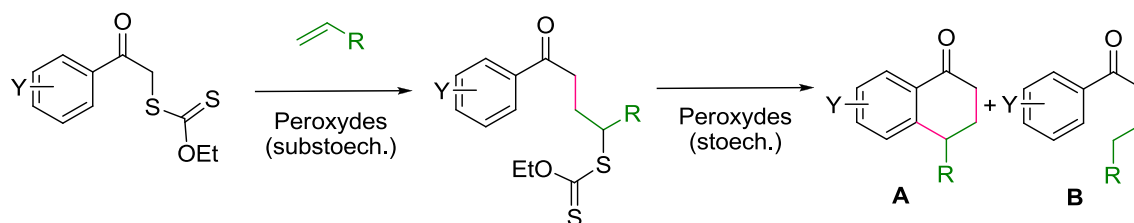


Schéma VI-14 – Diversité apportée par l'oléfine.

²⁰¹ (a) Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *84*, 2888. (b) Snider, B. B.; Han, L. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2337.

²⁰² Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

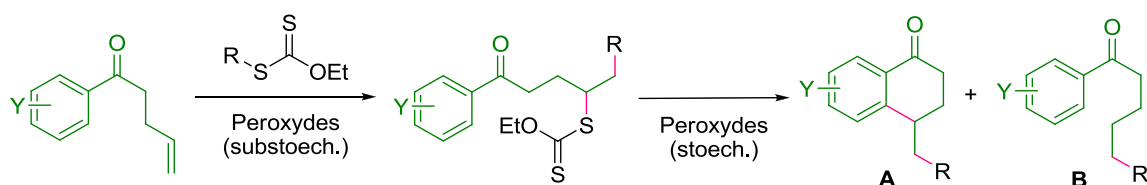


Schéma VI-15 – Diversité apportée par le xanthate.

Le cycle aromatique peut tout aussi bien posséder des groupements électrodonneurs, qu'électroaccepteurs. Des fonctionnalités extrêmement variées, provenant de l'oléfine additionnée peuvent être introduites (**Schéma VI-16**).²⁰³

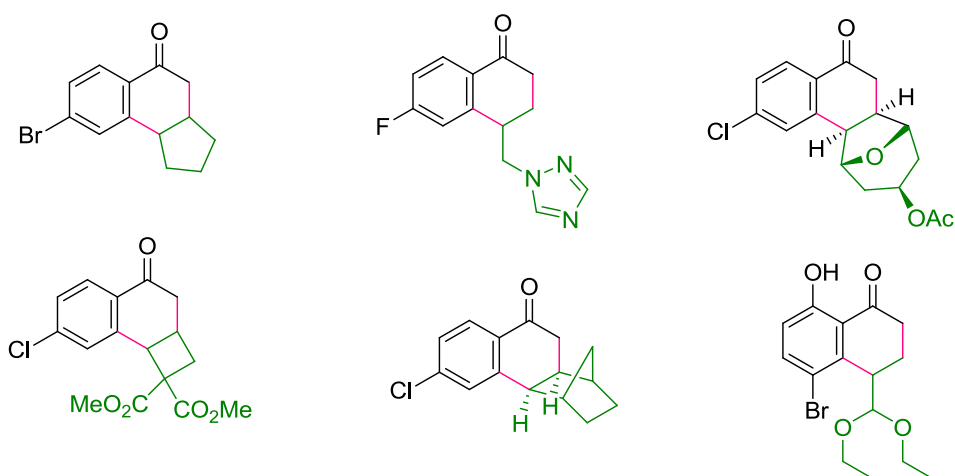


Schéma VI-16 – Aperçu de la diversité des tétralones obtenues au laboratoire.

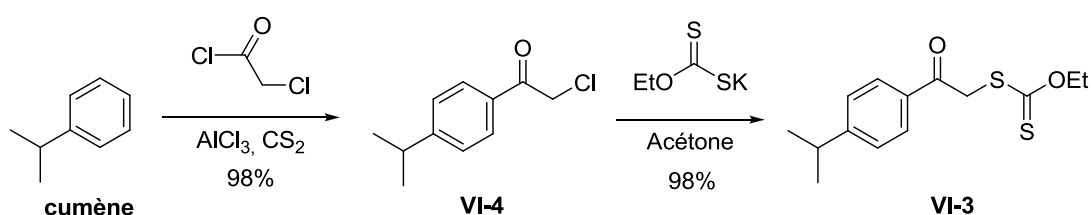
Dans la majorité des cas, la première étape d'addition procède avec de bons rendements généralement supérieurs à 70%. En raison de la formation du sous-produit **B**, issu de la réduction prématurée du radical adduit, les rendements de cyclisation sur le noyau aromatique sont généralement modestes (autour de 40-60%). Le produit secondaire **B** possède une polarité proche de la tétralone désirée, rendant de plus la purification parfois difficile.

Malgré cet inconvénient, cette méthode se révèle très efficace, car très directe et a pu être appliquée à la synthèse de composés de type eudesmane.

²⁰³ Exemples tirés des thèses de Liard A. (1997), Legrand N. (2001), Petit L. (2010), *Ecole Polytechnique*.

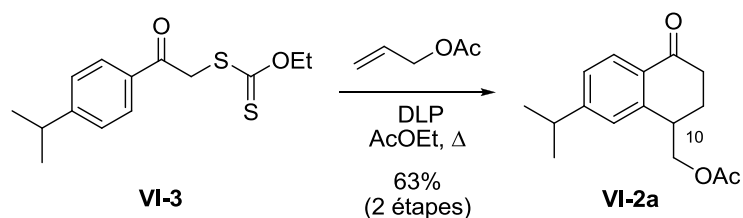
4. Application à la synthèse du squelette des eudesmanes

Le xanthate nécessaire à la cyclisation a pu être synthétisé en seulement deux étapes. Le cumène a été engagé dans une réaction d'acylation de Friedel-Crafts pour donner le dérivé chloré avec un excellent rendement de 98%. La substitution nucléophile du composé **VI-4** par le sel de xanthate fournit le xanthate désiré avec un rendement de 98% (*Schéma VI-17*).



*Schéma VI-17 – Synthèse du xanthate de départ **VI-3**.*

Afin d'installer le méthyle en C4 et de se familiariser avec l'étape de cyclisation, un premier essai a été effectué en utilisant l'acétate d'allyle comme oléfine (*Schéma VI-18*). Dans des conditions typiques d'addition radicalaire, la réaction intermoléculaire du xanthate **VI-3** avec l'acétate d'allyle s'est montrée très efficace. Seulement 15 mol% de DLP ont été nécessaires pour obtenir une conversion totale du xanthate de départ. Le solvant et l'oléfine en excès sont alors évaporés. Le brut réactionnel est dilué dans l'acétate d'éthyle et traité par des portions de 20 mol% de DLP jusqu'à conversion totale du xanthate intermédiaire pour finalement conduire à la tétralone **VI-2a** avec un bon rendement de 63 % sur les deux étapes d'addition et de cyclisation.



*Schéma VI-18 – Synthèse de la tétralone **VI-2a**.*

Le groupement acétate sensible en milieu basique a été remplacé par un groupement protecteur plus robuste : le *tert*-butyldiméthylsilyle (TBS). Dans ce cas, le produit d'addition **VI-5** a été isolé avec un rendement de 86%. La cyclisation conduit au dérivé bicyclique **VI-2b** avec un bon rendement de 59%. A partir du xanthate de départ **VI-3**, la tétralone a donc été obtenue avec un bon rendement de 51% sur deux étapes (*Schéma VI-19*).

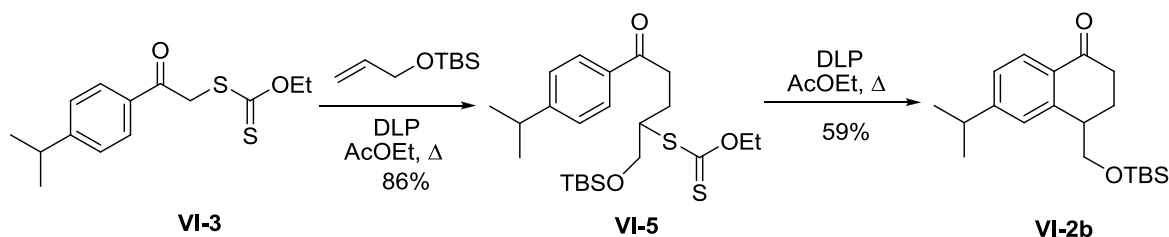


Schéma VI-19 – Synthèse de la tétralone VI-2b.

La réaction de Birch alkylante a par la suite été testée sur les deux tétralones **VI-2a** et **VI-2b** afin d'accéder directement au squelette des eudesmanes. Dans un premier temps, nous présenterons succinctement la réaction de Birch ainsi que quelques applications de cette réaction en synthèse totale. Puis, nous exposerons les essais d'optimisation que nous avons menés en nous basant sur des travaux entrepris par le docteur Alejandro Cordero-Vargas durant sa thèse.²⁰⁴

C. Désaromatisation du cycle B des eudesmanes

1. La réaction de Birch

a) Principe

La première réduction d'un cycle aromatique en un diène par l'utilisation de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide a été décrite par Wooster et Godfrey en 1937.²⁰⁵ Ils ont également observé que cette transformation résultait directement de l'action du métal et non du dihydrogène qui pourrait se dégager suite à la réaction entre le solvant protique et

²⁰⁴ Cordero-Vargas, A. *Thèse de doctorat* **2005**, Ecole Polytechnique.

²⁰⁵ Wooster, C. B.; Godfrey K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 596.

le métal (**Schéma VI-20**). Toutefois, c'est Arthur Birch qui a permis le développement majeur de cette réaction, à laquelle il a d'ailleurs laissé son nom.²⁰⁶

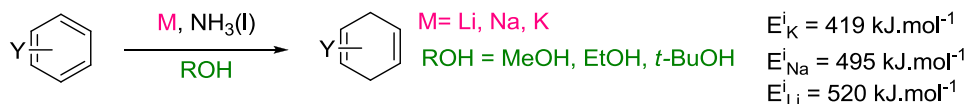


Schéma VI-20 – Réduction du cycle aromatique dans des conditions de Birch.

De nombreux métaux du groupe des alcalins comme le lithium, le sodium ou le potassium possèdent la propriété de se dissoudre dans l'ammoniac liquide. Le choix du métal se révèle essentiel pour le bon fonctionnement de la réaction. Il doit être assez réducteur pour désaromatiser le cycle aromatique sans pour autant toucher aux substituants présents sur le cycle. Même si le lithium ou le sodium sont la plupart du temps suffisants, le potassium est parfois nécessaire dans les cas difficiles.²⁰⁷

Le choix du solvant est également primordial. En effet, même si les métaux alcalins se dissolvent facilement dans l'ammoniac liquide pour former une solution d'un bleu intense, traditionnellement attribuée à l'électron solvaté, ce n'est pas forcément le cas des composés organiques. L'utilisation d'un co-solvant permet de solubiliser le composé à réduire. Dans des cas simples, l'éthanol ou le méthanol peuvent être utilisés, mais leur utilisation pose deux problèmes principaux. D'une part, la réaction de ces alcools avec le métal dissous peut entrer en compétition avec la réduction du cycle aromatique. Le second problème se pose lorsqu'il est nécessaire de contrôler précisément la quantité de protons à délivrer.

Pour s'affranchir de ces problèmes, le co-solvant employé est souvent choisi aprotique et polaire, le THF ou l'éther sont ainsi couramment utilisés. La source privilégiée de protons est alors un alcool tertiaire, comme le *tert*-butanol, qui réagit lentement avec le métal et dont le proton peut être arraché par l'anion généré par la désaromatisation.

²⁰⁶ (a) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. (b) Birch, A. J.; Hinde, A. L., Radom, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4074. (c) Birch, A. J.; Hinde, A. L., Radom, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6430.
²⁰⁷ Narisada, M.; Watanabe F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3887.

Le mécanisme de la réaction de Birch repose sur deux transferts monoélectroniques et deux protonations (**Schéma VI-21**).²⁰⁸ La première étape de la réduction résulte d'un transfert monoélectronique réversible vers le cycle aromatique. Ce transfert est d'autant plus difficile que le cycle est riche en électrons. L'anion formé arrache alors un proton à l'alcool présent dans le milieu. Une fois cette première protonation effectuée, le radical formé est ensuite réduit au cours d'un second transfert monoélectronique du métal vers le cycle aromatique, conduisant à un nouvel anion qui se protone à son tour.

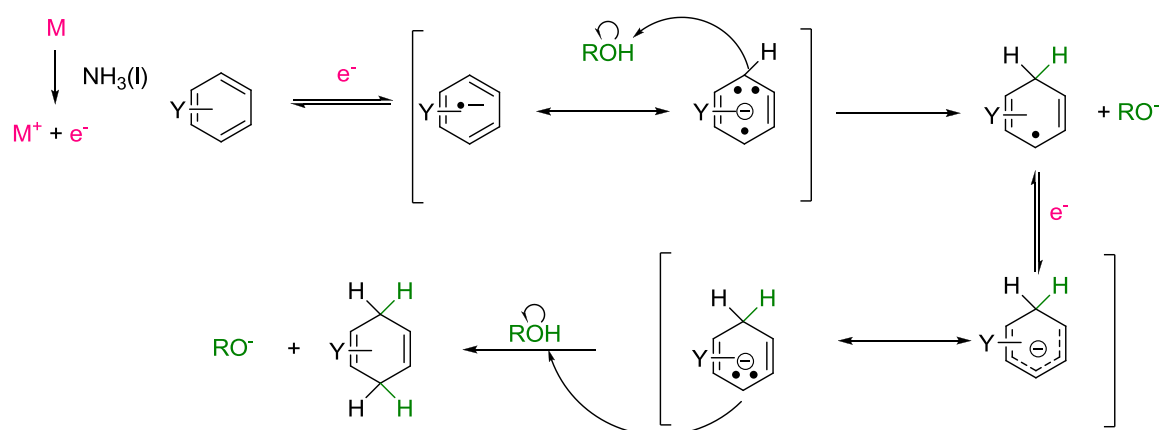


Schéma VI-21 – Mécanisme de la réduction de la réaction de Birch.

La sélectivité obtenue lors de la réduction de Birch est déterminée par les substituants du cycle aromatique (**Schéma VI-22**). Les groupements électroattracteurs favorisent la réduction en *ipso* et *para* alors que les groupements électrodonneurs la favorisent en *ortho* et *méta*. La régiosélectivité de la réaction peut facilement s'expliquer par les densités électroniques calculées par la méthode de Hückel.²⁰⁹

²⁰⁸ Rabideau, P. W.; Wang, P. A. *Org. Chem.* **1983**, 48, 4266.

²⁰⁹ Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1280.

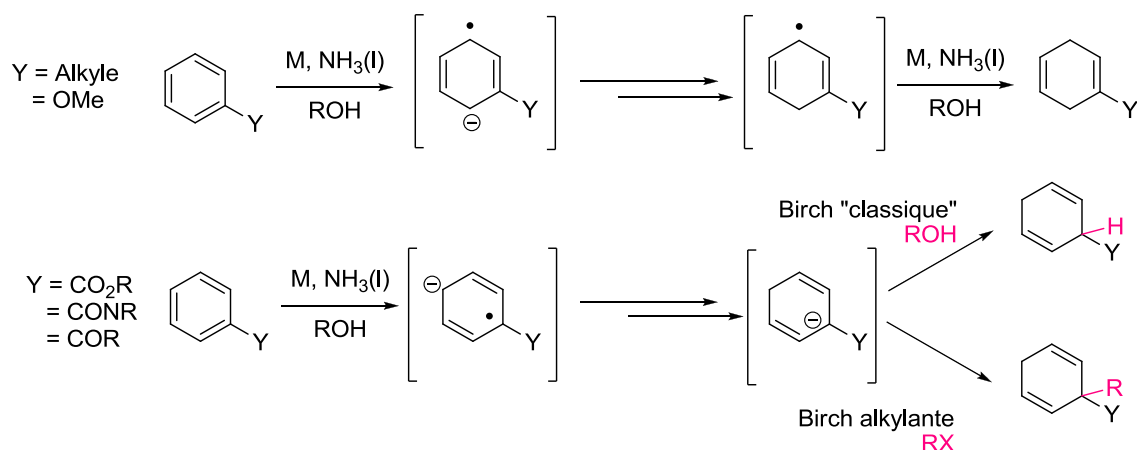


Schéma VI-22 - Produits de la réaction de Birch en fonction des substituants du cycle.

Dans le cas des cycles aromatiques possédant un groupe électroattracteur, il se forme un anion stabilisé après la première protonation (**Schéma VI-23**). En n'ajoutant qu'un équivalent d'alcool, il est possible de faire réagir l'anion formé avec un électrophile : c'est la **réaction de Birch alkylante**.

Afin que l'alkylation se révèle efficace, il est nécessaire de recourir à l'anion lithié dans le but d'éviter une *O*-alkylation. L'anion lithié peut être obtenu directement par l'utilisation de lithium lors de l'étape de réduction ou en effectuant un échange de cation après réduction, par ajout de bromure de lithium.

b) Applications en synthèse totale

De nombreux exemples de réduction de Birch, aussi bien « classique » qu'alkylante, ont été rapportés dans la littérature pour des synthèses totales ou formelles de produits naturels.²¹⁰

Lors de la synthèse énantiosélective du (-)-taxol, Kuwajima a utilisé une réaction de Birch dans le but de désaromatiser le cycle C du composé **KU1** et de le fonctionnaliser par la suite (**Schéma VI-23**).²¹¹

²¹⁰ Pour des revues sur l'application de la réduction de Birch en synthèse totale, voir : (a) Subba Rao, G. S. *R. Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 1443. (b) Birch, A. J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 553. (c) Hook, J. M.; Mander, N. M. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 27, 5289. (d) Labbadie, G. R.; Cravero, R. Gonzalez-Sierra, M. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4065.

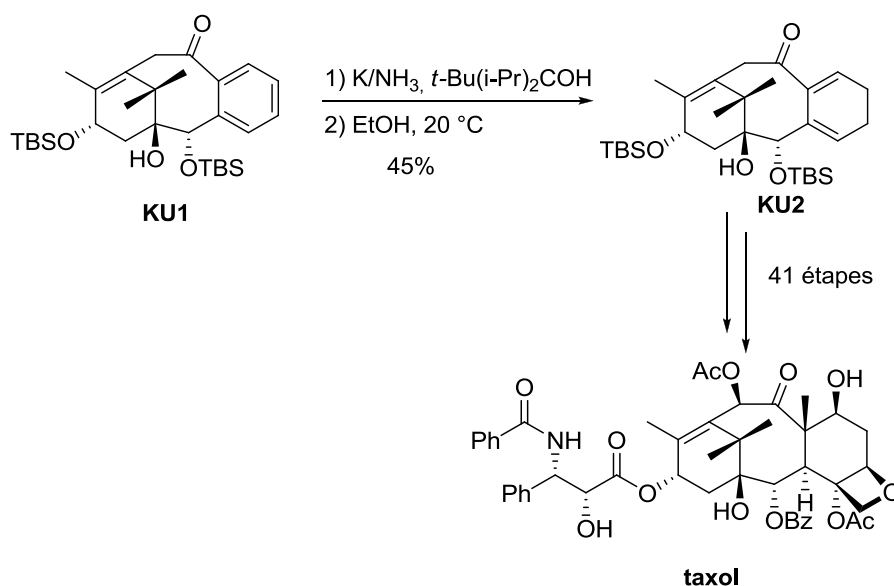


Schéma VI-23 – Synthèse du taxol par Kuwajima.

Une version énantiosélective de la réduction de Birch alkylante a été mise au point par Schultz (Schéma VI-24).²¹² Cette réaction fait intervenir une pyrrolidinone chirale et un cycle aromatique possédant un groupe méthoxy. Une chélation du métal entre l'oxygène de l'énolate intermédiaire et celui du groupe méthoxy permet de bloquer la molécule dans sa conformation la plus stable. L'alkylation a ainsi lieu du côté le plus dégagé situé dans notre cas en arrière du plan de représentation.

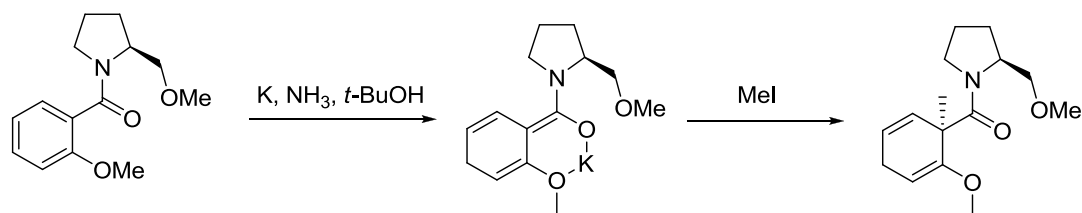


Schéma VI-24 - Version énantiosélective de la réaction de Birch alkylante par Schultz.

²¹¹ Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, M.; Morihita, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3811.

²¹² (a) Schultz, A. G.; Macielag, M.; Sundararaman, P.; Taveras, A. G.; Welch, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7828. (b) Schultz, A. G. *Chem. Commun.* **1999**, 1263.

Cette méthode a ainsi pu être appliquée avec succès à la synthèse de la (+)-lycorgine et de la (+)-1-désoxylycorgine.²¹³ Dans l'approche asymétrique de Schultz, la réduction alkylante de Birch à partir du benzamide chiral **AS1** constitue l'étape clé de la synthèse. Elle fournit en effet le 1,4-cyclohexadiène alkylé **AS2** de manière diastéréosélective (*Schéma VI-25*).

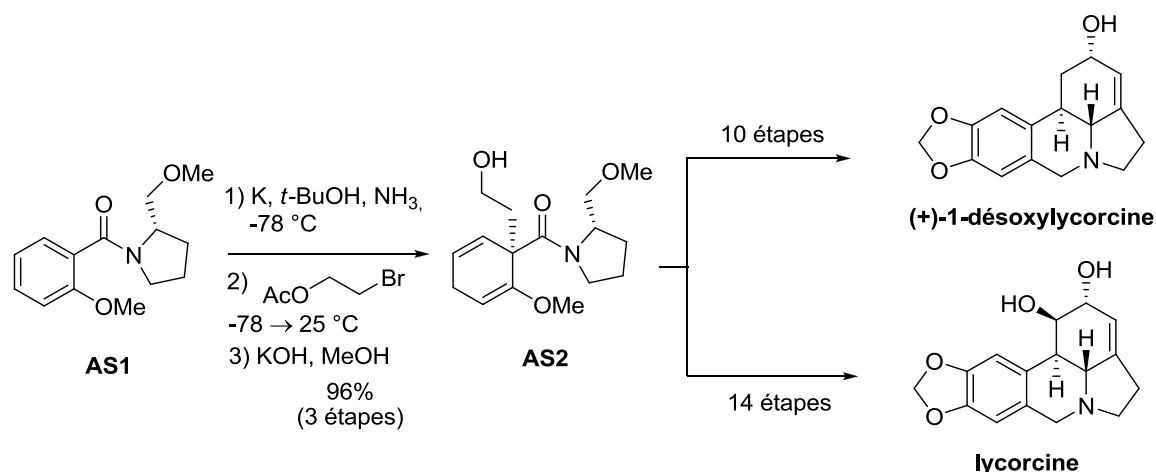


Schéma VI-25 - Synthèse énantiosélective de la (+)-1-désoxylycorgine et de la (+)-lycorgine par Schultz.

2. Précédents travaux réalisés au laboratoire

Durant sa thèse, le docteur Alejandro Cordero-Vargas a synthétisé le diène **AC2** en effectuant une réaction de Birch alkylante sur la tétralone **AC1**. Il a utilisé comme métal le lithium en excès et a obtenu le tricyclic avec un excellent rendement de 80% (*Schéma VI-26*).

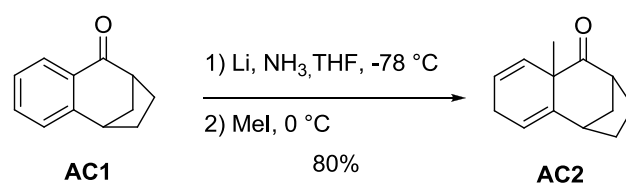


Schéma VI-26 – Réaction de Birch sur la tétralone AC1.

²¹³ (a) Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smyth, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904. (b) Schultz, A. G.; Holoboski, M. A.; Smyth, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210.

3. Application de la réaction de Birch à la synthèse de composés de type eudesmane

Les conditions utilisées par Alejandro Cordero-Vargas ont logiquement été les premières à avoir été testées sur les tétralones **VI-2a** et **VI-2b**. Les résultats ont été plutôt décevants, car dans les deux cas le diène désiré n'a pas été obtenu. Sur des échelles de l'ordre de cinq mmoles, la réduction de Birch sur la tétralone **VI-2a** a conduit à la réduction de la cétone en alcool ainsi qu'à la coupure du groupement acétate (*Schéma VI-27*).

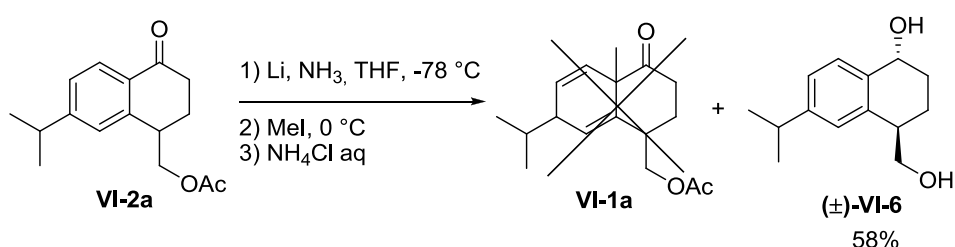


Schéma VI-27 – Tentative de réduction de Birch sur la tétralone VI-2a.

Pour simplifier l'étude de la réaction de Birch, le groupement acétate a été remplacé par un groupement TBS plus robuste.

Sur la même échelle et dans des conditions expérimentales identiques, la réduction de Birch de la tétralone **VI-2b** a conduit de la même façon à l'alcool **VI-7** (*Schéma VI-28*).

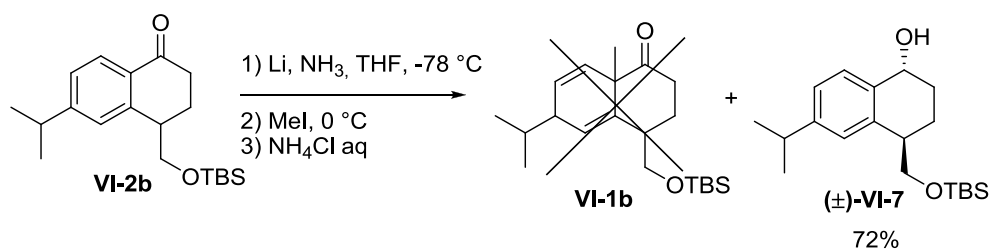


Schéma VI-28 – Tentative de réduction de Birch sur la tétralone VI-2b.

Une réduction de Birch avec la tétralone **VI-2b** a de nouveau été tentée, mais cette fois-ci la réaction a été menée sur une échelle de 0.1 mmol, échelle identique à celle utilisée par Alejandro Cordero-Vargas. Le lithium a alors été additionné en large excès. Dans ce cas,

la fonction cétone a été complètement réduite pour fournir le composé **VI-8** avec un rendement de 70% (**Schéma VI-29**).

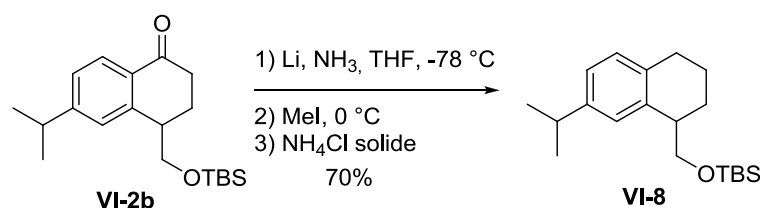


Schéma VI-29 – Tentative de réduction de Birch sur la tétralone **VI-2b** sur petite échelle.

Au vu de ces premiers résultats décevants, nous avons décidé d'utiliser un métal plus réducteur, capable de réduire le cycle aromatique en laissant intacte la fonction carbonyle. Nous avons donc opté pour le potassium généralement choisi pour effectuer des réactions de Birch sur ce type de substrat.²¹⁴ Dans ce cas, un échange potassium-lithium est nécessaire en vue d'éviter les problèmes d'*O*-alkylations. L'application de ces conditions réactionnelles a de nouveau conduit à la formation de la tétraline **VI-8** avec un rendement similaire à celui observé quand le lithium avait été utilisé (**Schéma VI-30**).

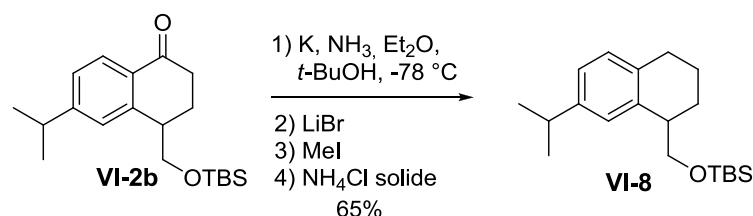


Schéma VI-30 - Réduction de Birch sur la tétralone **VI-2b** en utilisant du potassium.

Une proposition de mécanisme de formation des composés **VI-7** et **VI-8** est présentée sur le **schéma VI-31**. Dans le but de simplifier le schéma, les substituants ont été omis.

²¹⁴ (a) Plano, M. F.; Labradie, G. R.; Gonzalez Sierra, M.; Cravero, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7447. (b) Labradie, G. R.; Cravero, R. M.; Gonzalez Sierra, M. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4065. (c) Ghosal, M.; Das, S.; Mukherjee, D. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 3275. (d) Gibbard, H. C.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 723. (e) Vila, A. J.; Cravero, R. M.; Gonzalez-Sierra, M. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4511. (f) Vila, A. J.; Cravero, R. M.; Gonzalez-Sierra, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1929 (g) Das, S.; Bhattacharyya, S.; Mukherjee, D. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 9101.

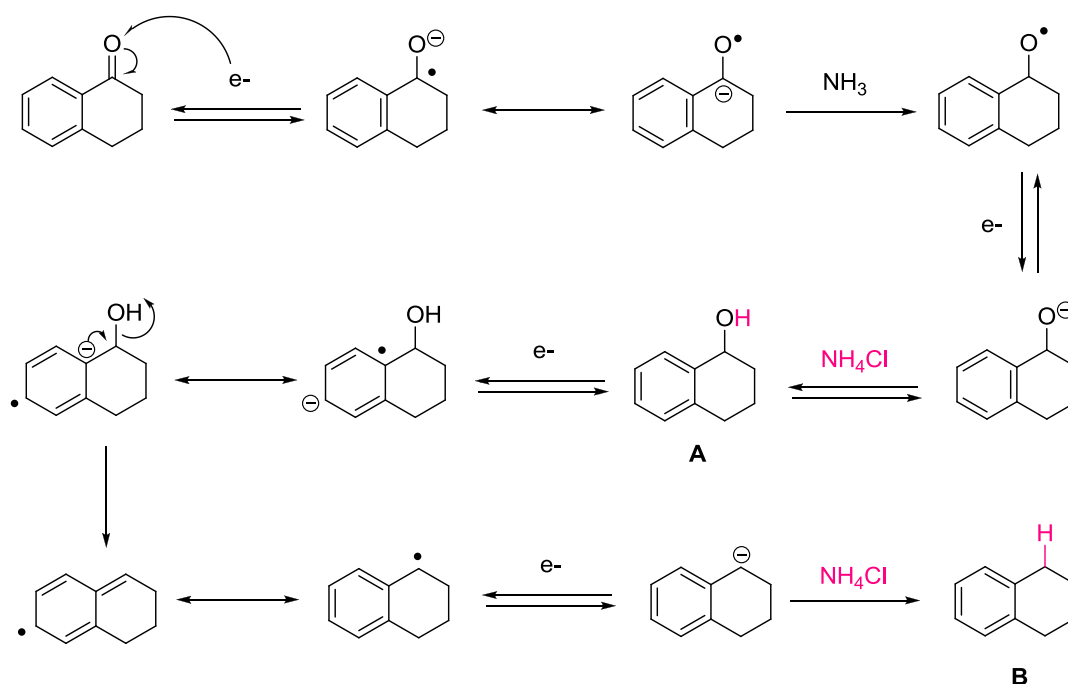


Schéma VI-31 – Mécanisme de formation des composés **VI-7** et **VI-8**.

Dans le cas où le métal est ajoutée en large excès, le mécanisme peut aller jusqu'à la formation de la tétraline **B**. La méthode utilisée pour neutraliser la réaction est primordiale.²¹⁵ En effet, si le chlorure d'ammonium est ajouté sous sa forme solide, le composé **B** peut être obtenu alors que si une solution aqueuse saturée en NH_4Cl est additionnée, l'excès d'électrons est directement détruit et la fonction carbonyle est réduite en alcool **A**.

Dans le but de cerner l'origine du problème, une réaction de Birch sur une tétralone modèle commerciale a été effectuée, le produit désiré **VI-10** a été obtenu avec un rendement faible de 30% (**Schéma VI-32**). Des produits de dialkylation **VI-11** et de trialkylation **VI-12** ont également pu être isolés. La formation de ces produits secondaires est principalement due au fait que le potassium a été ajouté en large excès en raison de la présence d'une couche d'oxyde importante à la surface du métal.

²¹⁵ (a) Marcinow, Z.; Rabideau, P. W. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2117. (b) Hall, S. S.; Lipsky, S. D.; McEnroe, F. J.; Bartels, A. P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2588.

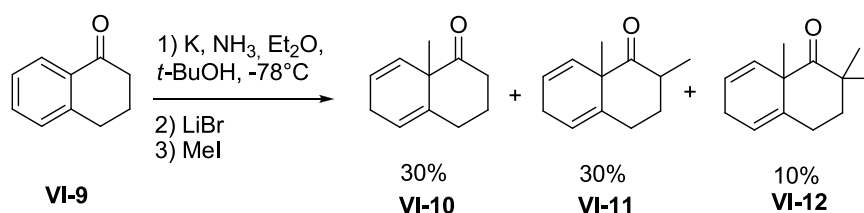


Schéma VI-32 – Réaction de Birch sur un composé modèle.

Un nouvel essai de réaction de Birch a été entrepris sur le tétralone **VI-9** en utilisant du potassium de meilleure qualité. La quantité de potassium additionné a ainsi pu être contrôlée et le diène désiré **VI-10** a été généré avec un très bon rendement de 90%.

Afin de vérifier les résultats obtenus par le docteur Alejandro Cordero-Vargas, la tétralone **CO1** tricyclique a de nouveau été synthétisée. A partir du xanthate **VI-13** et de l'acétate de butényle, une réaction d'addition/cyclisation radicalaire a permis de former la tétralone **VI-14** avec un rendement global de 44%. Le groupement acétate a par la suite été déprotégé en conditions basiques pour donner l'alcool primaire, qui a été transformé en groupement tosylé, bon groupe partant et ce avec un rendement de 86% sur deux étapes. Une solution du dérivé tosylé portée au reflux de l'éthanol en présence de potasse, a conduit à la formation du composé tricyclique **CO1** avec un bon rendement de 83% (**Schéma VI-33**).

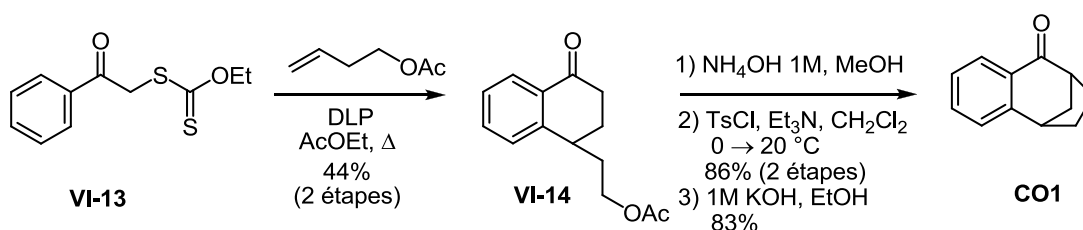


Schéma VI-33 – Synthèse de la tétralone **CO1**.

Deux types de conditions expérimentales ont été testées sur la tétralone **CO1** : celles qui avaient employées par Alejandro Cordero-Vargas et celles qui ont permis de former le diène **VI-10** avec le composé modèle (**Schéma VI-34**).

En présence de lithium, c'est de nouveau le composé **VI-15** où la cétone a été réduite qui a été obtenu. Les caractéristiques spectrales de RMN ^1H et ^{13}C du tricycle **VI-15** concorde avec celles qui avaient été décrites par le docteur Cordero-Vargas.²¹⁶ A l'époque, l'absence de HRMS et de spectre infrarouge avait donc conduit à une mauvaise interprétation du produit. Le diène désiré **VI-16** a quant à lui été synthétisé avec un bon rendement de 65% en utilisant le potassium comme métal réducteur.

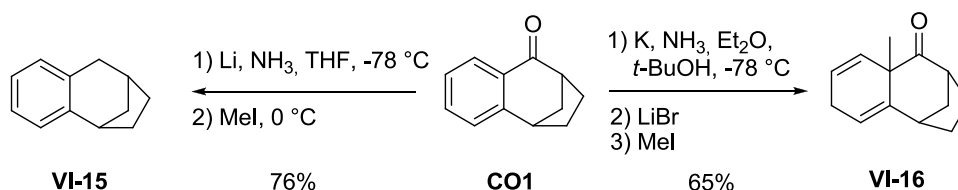


Schéma VI-34 – Différents essais de réaction de Birch sur la tétralone **CO1**.

Après avoir optimisé la réaction de Birch sur le substrat modèle, nous avons testé les mêmes conditions opératoires sur la tétralone **VI-2b**. Malheureusement, aucune trace du produit désiré n'a pu être détectée. La présence du substituant alkyle sur le noyau aromatique semble empêcher la réduction du cycle aromatique.^{210b} Nous avons donc décidé de modifier la voie de synthèse des composés de type eudesmane en choisissant d'introduire l'isopropyle en fin de synthèse.

D. Analyse rétrosynthétique

1. Présentation

Les composés possédant une fonction alcool sur l'isopropyle sont très nombreux dans la famille des eudesmanes. Ils seraient rapidement accessibles en partant de la 2-chloroacétophénone et en suivant le même type de séquence réactionnelle que précédemment (**Schéma VI-35**).

²¹⁶ Le pic qui avait été attribué au méthyle s'est révélé être le pic de graisse. Le pic du carbonyle faisait quant à lui partir du bruit de fond.

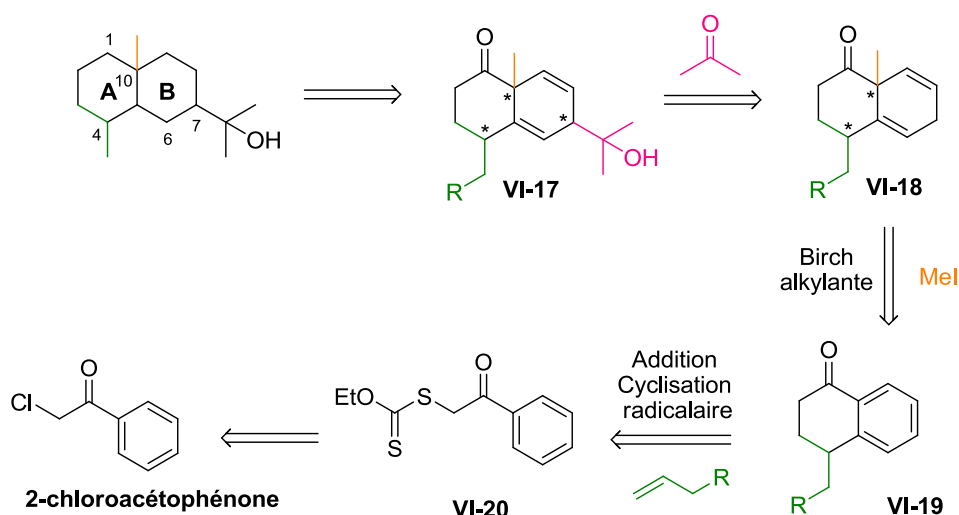


Schéma VI-35 – Deuxième rétrosynthèse du squelette des eudesmanes.

L'isopropyle serait dans ce cas introduit en fin de synthèse par attaque de l'anion au pied du diène sur l'acétone. Le diène serait obtenu grâce à une réaction de Birch alkylante à partir de la tétralone **VI-19** qui résulterait de la séquence d'addition/cyclisation radicalaire. Le nombre d'étapes est identique à celui de la première rétrosynthèse présentée. Une réaction de Friedel-Crafts en début de synthèse a donc été remplacée par une attaque nucléophile en fin de synthèse.

2. Synthèse du diène par réaction de Birch

Dans un premier temps, la séquence d'addition/cyclisation radicalaire réalisée de façon monotope sur le xanthate **VI-20** a permis d'accéder à la tétralone **VI-19** avec un rendement global de 41% (**Schéma VI-36**).²¹⁷

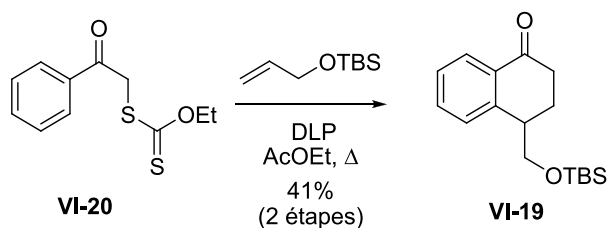


Schéma VI-36 – Synthèse de la tétralone **VI-19** par addition/cyclisation radicalaire.

²¹⁷ Boivin, J.; Pothier, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3701.

La tétralone **VI-19** a été engagée dans une réaction de Birch alkylante qui s'est révélée peu efficace mais qui a tout de même permis d'obtenir le diène **VI-18** de 36% (*Schéma VI-37*). Ce rendement peut sembler faible et doit effectivement être amélioré en vue de proposer une voie de synthèse efficace aux composés de type eudesmane. Néanmoins la réaction a été effectuée sur une échelle assez faible (1.0 mmol), ce qui permet d'espérer une amélioration du rendement sur plus grosse échelle.

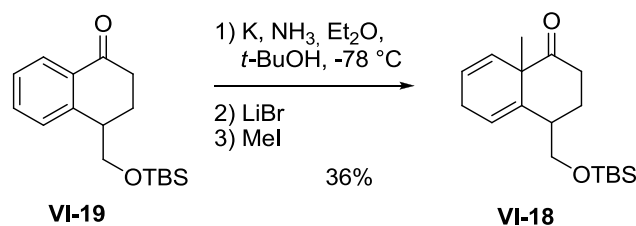


Schéma VI-37 – Réduction de Birch sur la tétralone VI-19.

Par acquis de conscience, un essai de réduction sur la tétralone **VI-19** a été réalisé en utilisant le lithium. De nouveau, le seul composé qui a été isolé est la tétraline **VI-21** (*Schéma VI-38*).

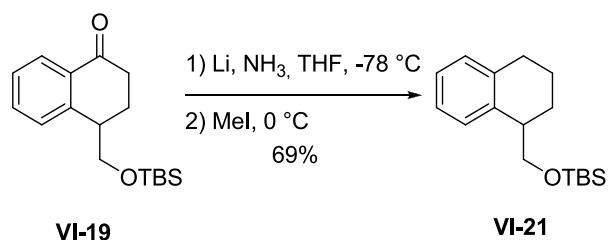


Schéma VI-38 – Réduction de Birch sur la tétralone VI-19.

3. Installation de l'isopropyle en C-7

Afin d'accéder au squelette des eudesmanes, il reste à introduire l'isopropyle en C-7. Des premiers essais ont été effectués sur le diène du composé modèle **VI-10**. Le diène a ainsi été mis en présence de deux équivalents de LDA à 0 °C, puis l'acétone a été ajoutée à cette température au milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation à 20 °C, aucune conversion du réactif de départ **VI-10** n'a été observée (*Schéma VI-39*).

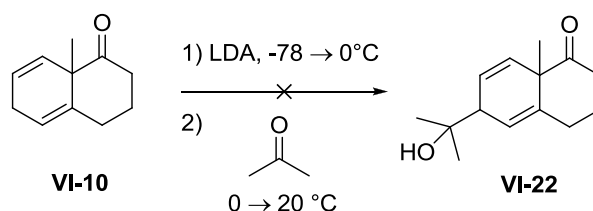


Schéma VI-39 – Tentative d’installation de l’isopropyle en C-7 sur le diène **VI-10**.

Afin de faciliter l’étude, la fonction carbonyle a été réduite en présence de borohydrure de sodium pour fournir l’alcool correspondant sous la forme d’un seul diastéréoisomère avec un rendement de 89%. Ce dernier a alors été protégé par un groupement TBS avec un rendement de 91% (**Schéma VI-40**).

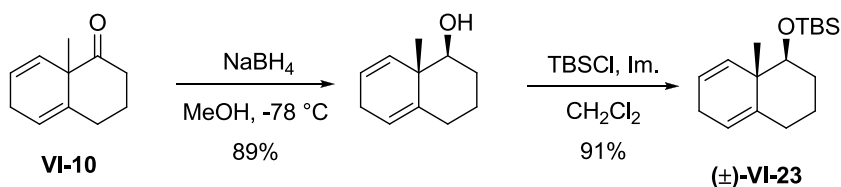


Schéma VI-40 – Réduction de la fonction carbonyle du composé **VI-12**.

Une autre tentative d’installation de l’isopropyle en C-7 a été effectuée dans les mêmes conditions que précédemment. La présence de nouveaux signaux oléfiniques sur le spectre de RMN ^1H du brut réactionnel nous a indiqué qu’une faible conversion du diène 1,4 (**(±)-VI-23**) avait eu lieu. Cependant, le produit désiré n’a pu être isolé (**Schéma VI-41**).

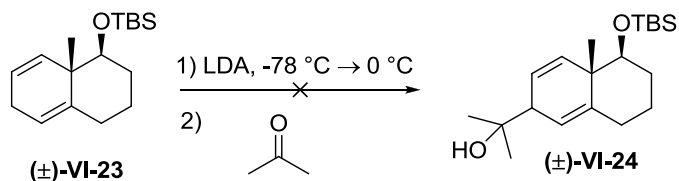


Schéma VI-41 – Tentative d’installation de l’isopropyle en C-7 sur le diène **VI-23**.

Un autre essai a été réalisé en suivant une méthode développée par Schlosser.²¹⁸ Le diène 1,4 **VI-23** est traité successivement par la superbasse de Schlosser, le chlorotriisopropyloxytitane et l'acétone (**Schéma VI-42**).²¹⁹ Dans ces conditions, aucune conversion du diène-1,4 **VI-23** n'a été observée.

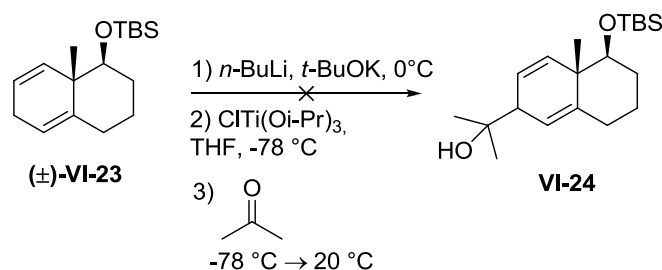


Schéma VI-42 – Tentative d'installation de l'isopropyle en C-7 sur le diène **VI-23**
par la méthode de Schlosser.

Le manque de temps nous a contraints à ne pas tester d'autres modes opératoires. Néanmoins, la littérature offre de nombreuses possibilités. Des conditions expérimentales utilisant NaNH_2 comme base ont déjà été utilisées pour mettre en place un groupement isopropyle au pied d'un diène.²²⁰ En outre, il a été montré dans la littérature que l'emploi de bases lithiées telles que le *n*-butyllithium ou le *tert*-butyllithium permet d'installer un méthyle en position trois du diène.²²¹

Conclusion et perspectives

Cette étude associe la chimie radicalaire des xanthates avec la réaction de Birch alkylante dans le but de synthétiser des composés de type eudesmane. L'approche proposée permet en seulement trois étapes de construire le squelette de la famille des eudesmanes.

²¹⁸ Zellner, A.; Schlosser, M. *Synlett* **2001**, 1016.

²¹⁹ Schlosser, M. *Pure and Appl. Chem.* **1988**, 6, 1627.

²²⁰ Rabideau, P. W.; Wetzel, D. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3993.

²²¹ (a) Castanedo, R.; Covarrubias-Zuniga, A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 973. (b) Bathini, Y.; Sidhu, I.; Singh, R.; Micetich, R. G.; Toogood, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3295. (c) Mori, K.; Fujioka, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5443.

Chapitre VII

Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol

Introduction

Dans ce chapitre, nous allons de nouveau chercher à exploiter la chimie radicalaire des xanthates dans le but de réaliser la synthèse totale d'un autre produit naturel : le (+)-maritimol.

Dans une première partie, nous exposerons les synthèses existantes du maritimol et nous comparerons l'efficacité des diverses synthèses des analogues du maritimol. Nous présenterons ensuite les travaux préalablement réalisés au laboratoire. Enfin, nous rapporterons les avancées réalisées sur la synthèse asymétrique du (+)-maritimol.

I. Présentation du (+)-maritimol et de ses analogues

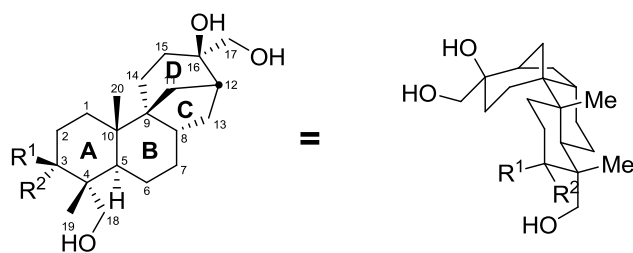
A. Isolement, structure et activité

En 1972, l'équipe de Hesp a rapporté la découverte d'un diterpène tétracyclique, isolé du champignon *Cephalosporium aphidicola* Petch : l'aphidicoline.²²² Ce composé a par la suite été extrait d'autres champignons tels que le *Nigrospora sphaerica*, le *Harziella entomophilla*, et le *Phoma betae*.²²³ Sa structure, ainsi que la configuration absolue de ses centres asymétriques furent déterminées en 1973 par une analyse de diffraction aux rayons X (*Schéma VII-1*). Il a par la suite été montré que ce tétracycle est un inhibiteur

²²² (a) Brundret, K. M.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J. A. J.; Neidle, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1027. (b) Dalziel, W.; Hesp, B.; Stevenson, K. M.; Jarvis, J. A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2841.

²²³ (a) Starratt, A. N.; Loschiavo, S. R. *Can. J. Microbiol.* **1974**, 20, 416. (b) Kawada, K.; Kimura, Y.; Katagiri, K.; Suzuki, A.; Tamura, S. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, 42, 1611. (c) Ichihara, A.; Oikawa, H.; Hayashi, K.; Hashimoto, M.; Sakamura, S.; Sakai, R. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, 48, 1687.

de la réplication de l'ADN.²²⁴ Il présente en outre une activité prometteuse contre l'Herpes simplex de type I.²²⁵



$R^1 = H, R^2 = OH$; **aphidicoline**

$R^1 = COCH_2NH_2 \cdot HCl, R^2 = OH$; **aphidicoline-17-glycinate chlorhydrate**

$R^1 = H, R^2 = F$; **16-fluoroaphidicoline**

Schéma VII-1 – Structure de l'aphidicoline et de ses analogues.

Dans le même temps, les stémодanes, une autre famille de molécules présentant une structure très proche de l'aphidicoline, ont été isolés d'une plante des Caraïbes, la *Stemodia maritima* L.²²⁶ Cette famille comprend quatre membres : la (-)-stémодine, la (+)-stémодinone,²²⁷ la (+)-2-désoxystémодinone²²⁸ et enfin le (+)-maritimol²²⁹ qui sera l'objet de notre étude.²³⁰

²²⁴ (a) Ohasi, M.; Taguchi, T.; Ikegami, S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**, 82, 1084. (b) Douros, J.; Suffness, M. *New Anticancer Drugs*; Carte, S. K., Sakurai, Y., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1980; p 29. (c) Pedrali-Noy, G.; Belvedere, M.; Crepaldi, T.; Focher, F.; Spadari, S. *Cancer Res.* **1982**, 42, 3810.

²²⁵ (a) Bucknall, R. A.; Moores, H.; Simms, R.; Hesp, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, 4, 294. (b) Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y. *Nature* **1978**, 275, 458. (c) Ichikawa, A.; Negishi, M.; Tomita, K.; Ikegami, S. *Jpn. J. Pharmacol.* **1980**, 30, 301.

²²⁶ Adams, C. D. In *Flowering Plants of Jamaica*; University of the West Indies Press: Mona, 1972; p 662

²²⁷ Manchand, P. S.; White, J. D.; Wright, H.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2705.

²²⁸ Hufford, C. D.; Guerrero, R. O.; Doorenbos, N. J. *J. Pharm. Sci.* **1976**, 65, 778.

²²⁹ Kelly, R. B.; Harley, M. L.; Alward, S. J.; Rej, R. N.; Gowda, G.; Mukhopadhyay, A.; Manchand, P. S. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 269.

²³⁰ Pour l'interprétation des spectres RMN 1H et ^{13}C de la stémодine, stémодinone et du maritimol, voir : Hufford, C. D. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 367.

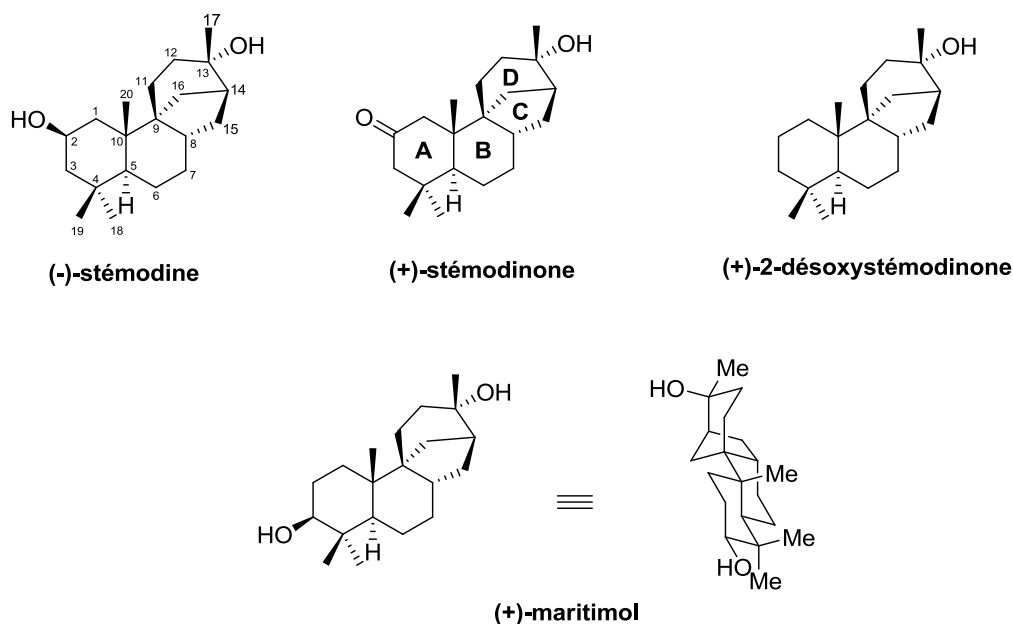


Schéma VII-2 – Famille des stémodes.

L'aphidicoline et les stémodes comprennent un motif bicyclo[3.2.1]octane (système C/D) fusionné à une *trans*-décaline (système A/B). Leur structure diffère essentiellement par la relation stéréochimique entre les cycles B et C qui est *trans* dans le cas de l'aphidicoline et *cis* chez les stémodes.

Ces tétracycles possèdent au moins six centres asymétriques dont cinq sont associés à des jonctions de cycle. En particulier, la présence de deux centres quaternaires adjacents, C9 et C10, engendre un encombrement stérique important et rend leur installation particulièrement délicate.

Des rapports récents ont révélés que le chlorhydrate d'aphidicoline-17-glycinate et la 16-fluoroaphidicoline, plus solubles que l'aphidicoline possèdent des activités antitumorales intéressantes (**Schéma VII-1**). Ces propriétés biologiques ont ainsi réveillé l'intérêt porté à l'aphidicoline et à ses analogues.

Compte tenu du défi synthétique que présentent ces diterpénoïdes et de leur activité biologique prometteuse, de nombreux groupes de recherche se sont ainsi attelés à leur synthèse totale ou partielle.²³¹

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux synthèses totales du (+)-maritimol, qui seront exposées selon l'ordre d'installation des différents cycles. Par souci de clarté et de concision, les schémas de synthèse représentés seront réduits aux étapes-clés, c'est-à-dire à la construction du squelette des stémоданes.

Nous dévoilerons ensuite de façon succincte une étude comparative des différents analogues du (+)-maritimol.

B. Synthèses totales du Maritimol

1. A partir des cycles A-B

a) Synthèses des (±)-stémоданes par Marini Bettolo

Dans une synthèse publiée en 1983 par Marini Bettolo, le squelette du (+)-maritimol a été élaboré à partir de la cétone de Wieland-Miesher où les cycles A et B ont déjà été installés (*Schéma VII-3*).²³²

Le bicycle **MA1**, obtenu après fonctionnalisation, a été engagé dans une annélation de Robinson modifiée : une séquence de formylation et d'addition de Michael suivie d'une aldolisation/crotonisation et déformylation a conduit à l'énone tricyclique **MA2** avec un très bon rendement de 74% sur trois étapes.

L'énone tricyclique **MA3**, préparée grâce à une réaction de photocycloaddition [2+2] entre l'allène et l'énone **MA2** a été transformée en un tétracycle **β-MA5** possédant un système bicyclo[2.2.2]octane installé par une réaction de type *retro*-aldol suivie d'une nouvelle condensation aldolique.

²³¹ Pour une revue sur la synthèse des stémоданes et aphidicolanes, voir : Toyota, M.; Ihara, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5641

²³² Marini Bettolo, R.; Tagliatesta, P.; Lupi, A.; Bravetti D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 760.

Afin de mettre en place les cycles C et D, Marini Bettolo a opté pour un réarrangement en conditions thermiques du système bicyclo[2.2.2]octane de l'alcool mésylé **MA6** pour conduire au bicyclo[3.2.1]octane **MA7**.

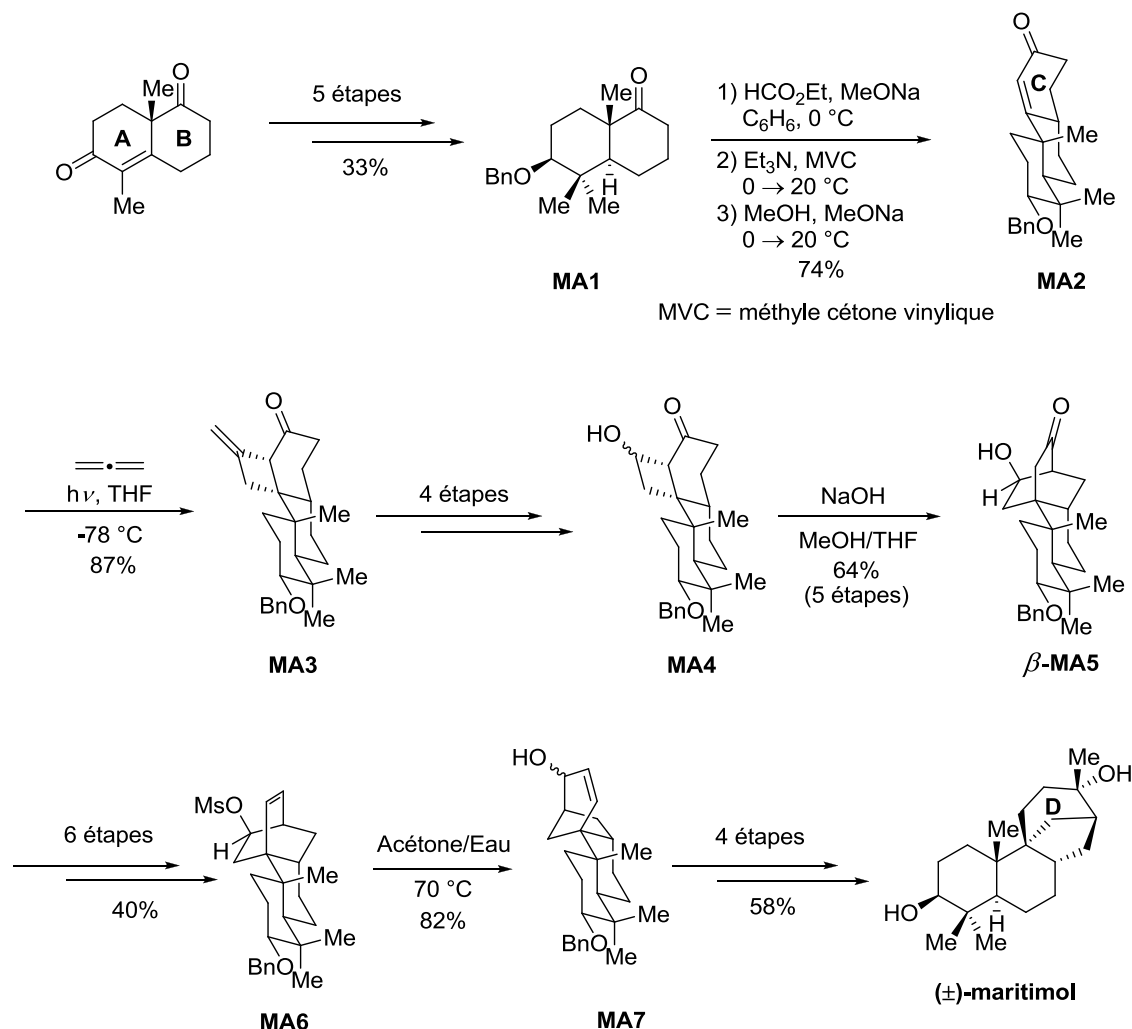


Schéma VII-3 – Synthèse totale du (±)-maritimol par Marini Bettolo.

Des étapes classiques d'aménagement fonctionnel ont permis d'accéder au (±)-maritimol qui constitue un intermédiaire clé pour préparer la (±)-2-désoxystémadinone et pour réaliser la synthèse formelle de la (±)-stémidine et du (±)-stémadinone (Schéma VII-4).

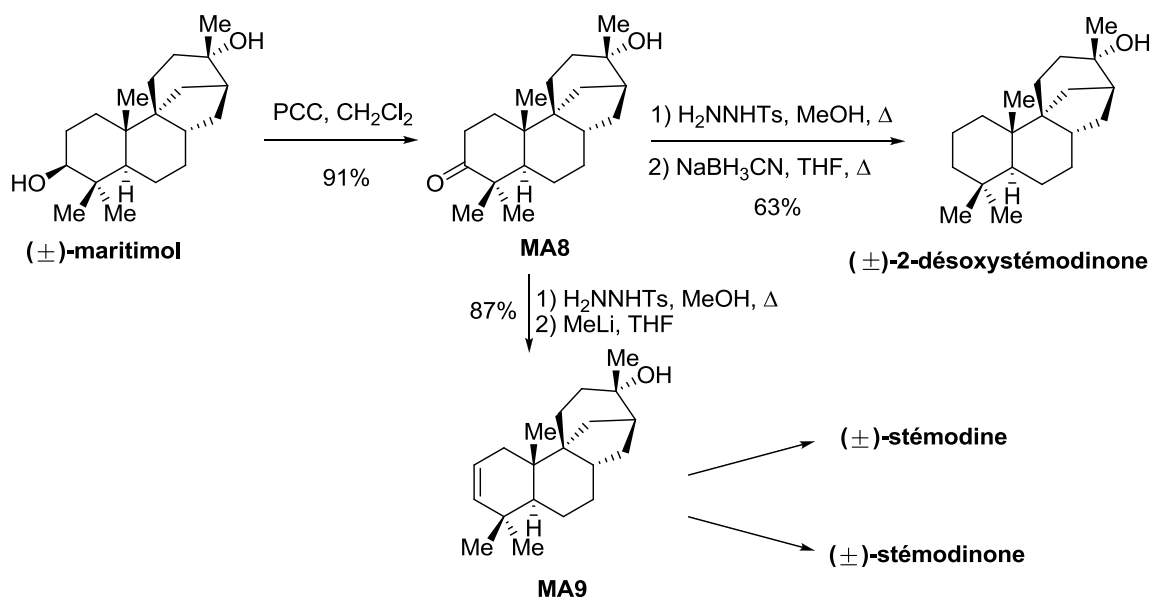


Schéma VII-4 – Synthèse totale de la (±)-2-désoxystémadinone et synthèses formelles de la (±)-stémadine et de la (±)-stémadinone par Marini Bettolo.

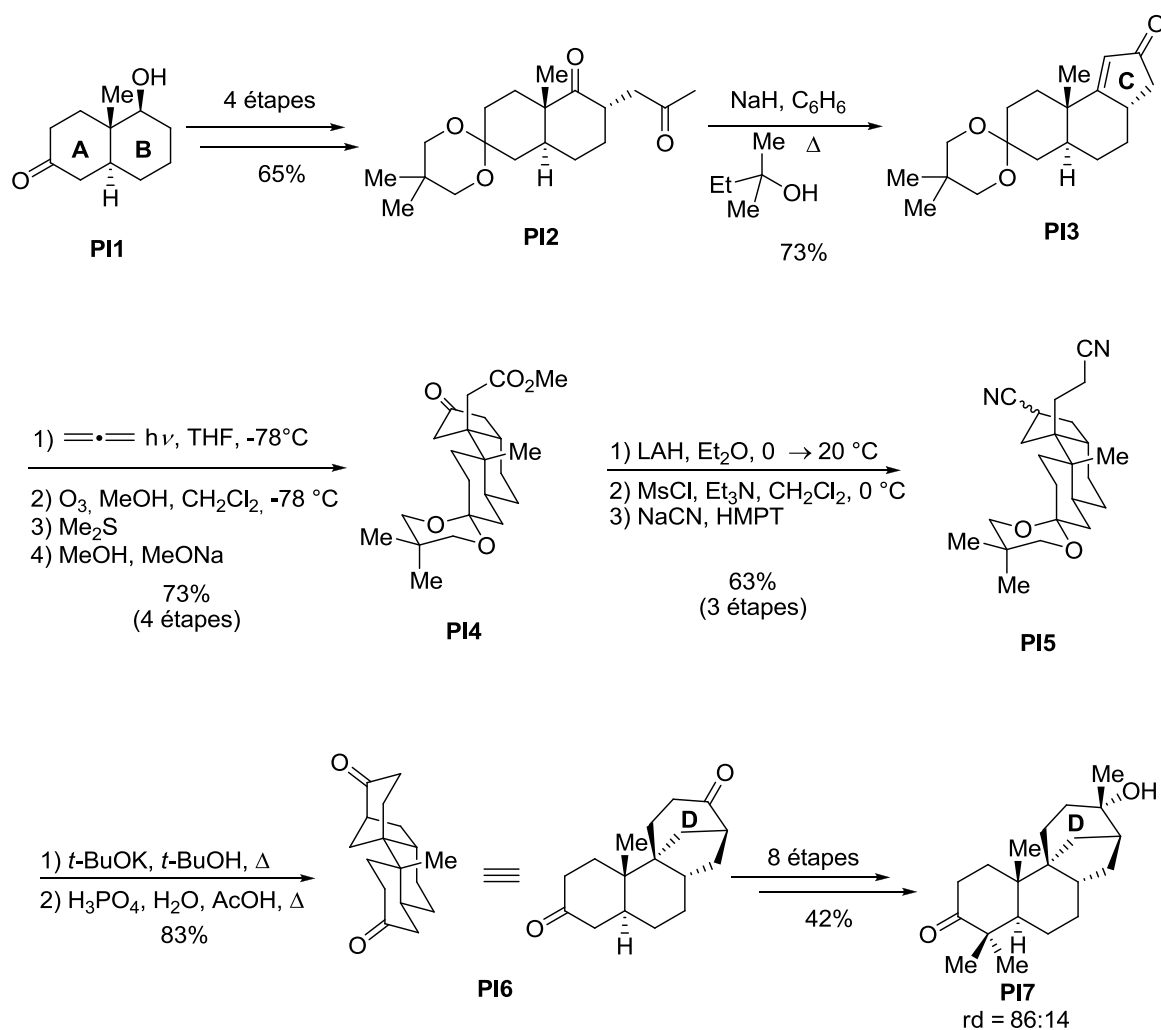
Le groupe de Marini Bettolo a ainsi réalisé la synthèse du (±)-maritimidol en vingt-cinq étapes avec un rendement global de 2.63% à partir de la cétone de Wieland-Miesher.

b) Synthèses du (±)-maritimidol et de la (±)-stémadine par Piers

Deux ans après la synthèse de Marini Bettolo, Piers a rapporté une nouvelle voie d'accès au (±)-maritimidol et à la (±)-stémadine, fondée sur le même ordre d'assemblage des cycles (A-B/C-D) (**Schéma VII-5**).²³³

Une séquence de fonctionnalisation à partir de la cétone bicyclique **PI1**, dérivé de la cétone de Wieland-Miesher a permis de synthétiser la dicétone **PI2** avec un rendement de 65% sur quatre étapes. Après aldolisation intramoléculaire en conditions basiques, une photocycloaddition [2+2] entre l'allène et l'énone tricyclique **PI3**, suivie d'une ozonolyse réductrice et d'un traitement basique a permis d'installer le cycle C des stémadanes. Le β-cétoester **PI4** a ensuite été transformé en dinitrile **PI5** pour permettre la construction du cycle D à l'aide d'une réaction de Thorpe Ziegler.

²³³ Piers, E.; Abeysekera, B. F.; Herbert, D. J.; Suckling, I. D. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 3418.



Synthèse VII-5 – Synthèse du squelette des stémodes par Piers.

Le tétracycle **PI6** ainsi obtenu a alors été engagé dans des étapes classiques d'aménagement fonctionnel pour fournir la cétone tétracyclique **PI7** qui, après réduction par le borohydrure de sodium a conduit au (±)-maritimol (*Schéma VII-6*).

Une réaction de Bamford-Stevens sur l'intermédiaire **PI7**, suivie d'une hydroboration/oxydation a permis d'accéder à un autre analogue naturel : la (±)-stémidine.

Notons que cette approche constitue également une synthèse formelle de la (±)-2-désoxystémidinone et de la (±)-stémidinone, étant donné que l'hydroxycétone **PI7**

a déjà été transformée en ces deux produits naturels respectivement par Marini Bettolo et Corey.²³⁴

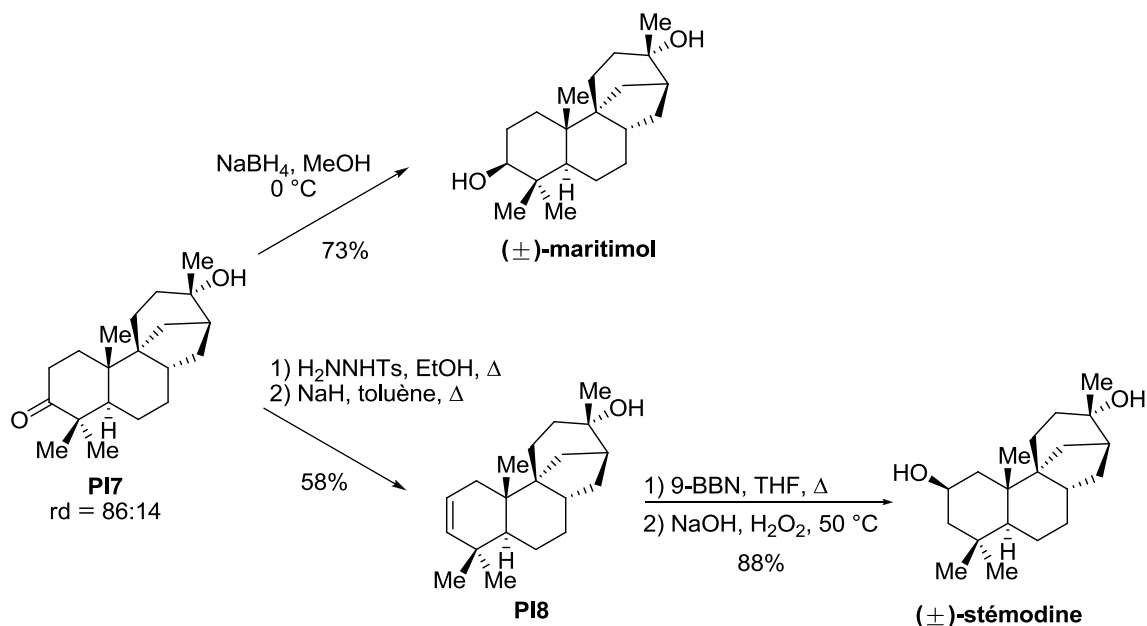


Schéma VII-6 – Synthèses totales du (±)-maritimol et de la (±)-stémidine par Piers.

Finalement, cette deuxième synthèse du (±)-maritimol a été réalisée en vingt et une étapes avec un rendement global de 5.52% à partir de la cétone **PI1**.

2. A partir du cycle C

a) Synthèses du (±)-maritimol par van Tamelen

La première synthèse du (±)-maritimol, décrite par van Tamelen en 1981 s'appuie sur une cyclisation biomimétique d'un précurseur où le cycle C a préalablement été installé.²³⁵

Le précurseur de la première étape-clé, **TA1** a été préparé à partir du géraniol commercial par une suite de réactions de fonctionnalisation (**Schéma VII-7**). La cyclisation polyénique biomimétique de l'époxyde **TA1**, initiée par l'éthérate de trifluorure de bore a engendré l'alcool tricyclique **TA2**, qui a été converti en énone **TA3** grâce à une réduction de Birch et une hydrolyse. La benzylation de l'alcool secondaire **TA3** a été suivie de la

²³⁴ Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7612.

²³⁵ Van Tamelen, E. E.; Carlson, J. G.; Russell, R. K.; Zawacky, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4615.

transformation de la cétone en éther d'énol silylé **TA4** qui a alors été engagé dans une réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec l'anhydride maléique.

Une hydrolyse du pentacycle intermédiaire en conditions basiques a fourni le diacide **TA5** qui subit par la suite une décarboxylation oxydante. La réduction de la fonction carbonyle a conduit à l'alcool secondaire qui a ensuite été transformé en un groupe partant, déclenchant ainsi le réarrangement biomimétique du système bicyclo[2.2.2]octane en bicyclo[3.2.1]octane **TA7**.

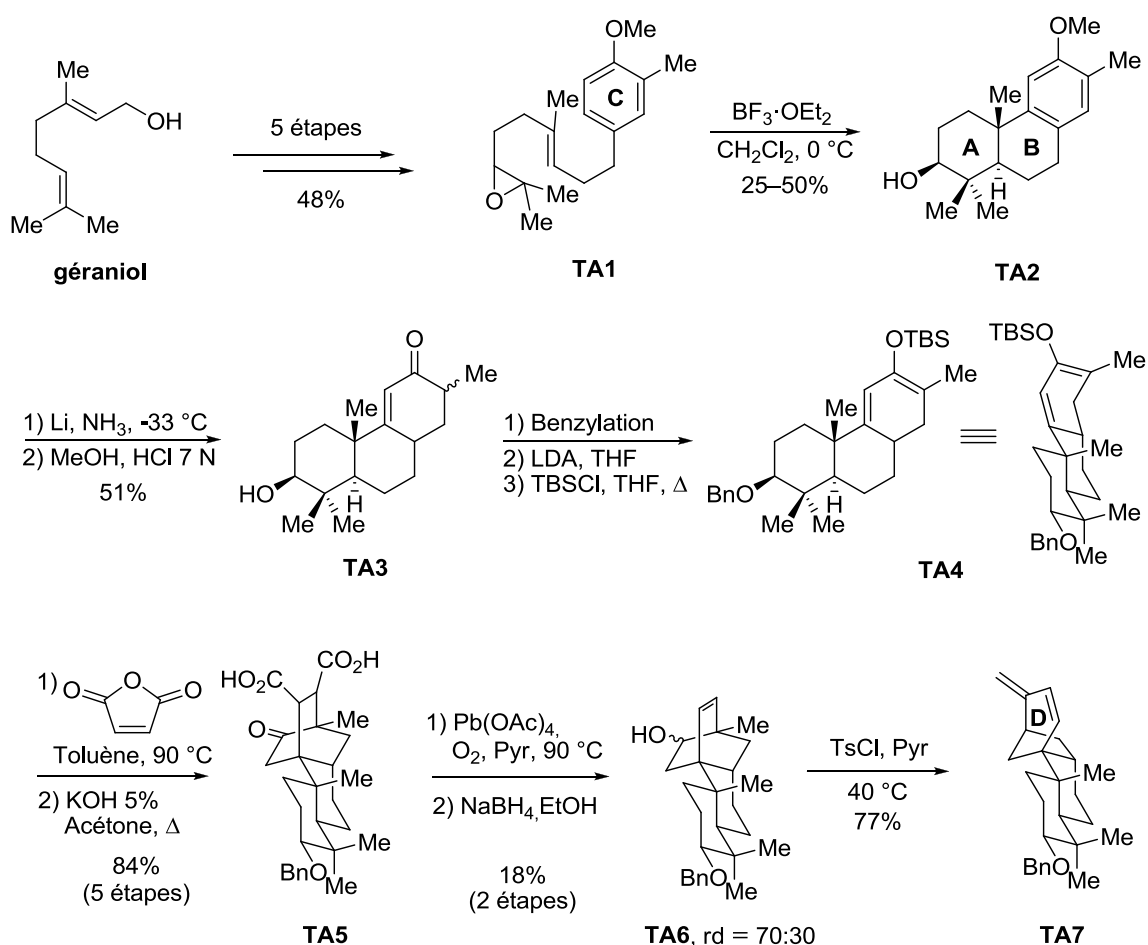


Schéma VII-7 – Construction du squelette des stémодanes par van Tamelen.

L'aménagement fonctionnel du cycle D nouvellement formé, suivi d'une débenzylation de l'alcool secondaire a permis d'accéder au (±)-maritimol avec un rendement de 20% sur cinq étapes (**Schéma VII-8**).

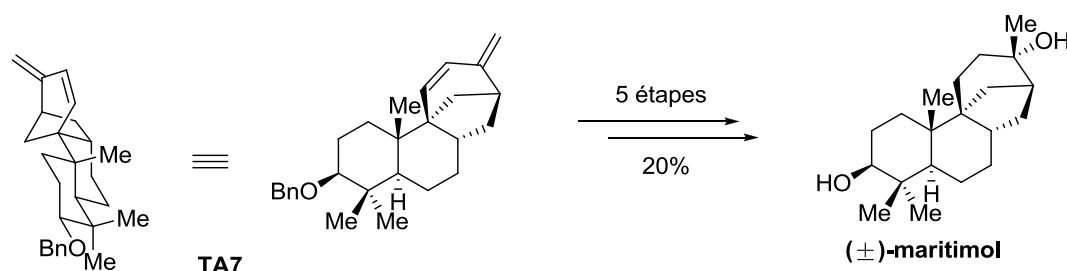


Schéma VII-8 – Synthèse totale du (±)-maritamol par van Tamelen.

Le (±)-maritamol a donc été synthétisé en 1981 pour la première fois en vingt et une étapes avec un rendement global de 0.28% à partir du géraniol.

3. A partir du système cyclique A-B-C

Il y a près de dix ans, Deslongchamps a rapporté la première synthèse asymétrique du (+)-maritamol.²³⁶ La stratégie de synthèse adoptée repose sur une réaction de Diels-Alder transannulaire, permettant de former les cycles A, B et C en une seule étape.

Dans un premier temps, une séquence d'étapes de fonctionnalisation à partir de l'ester de Hagemann commercial **DE1** a permis d'accéder à l'iodure vinylique **DE2** de configuration (*Z*). Ce dernier a alors été engagé dans une réaction de couplage de Stille avec le composé stannylé **DE3** pour fournir le diène **DE4** de configuration (*Z,E*) (**Schéma VII-9**). La chloration de l'alcool **DE4** ainsi obtenu, suivie d'une macrocyclisation en présence de carbonate de césium a fourni le macrocycle **DE5**. La déprotection de l'alcool primaire puis son oxydation a conduit à l'aldéhyde **DE6**. Une réaction de Diels-Alder transannulaire de cet intermédiaire clé, suivie d'une décarbonylation de Krapcho a permis de mettre en place les cycles A, B et C avec une diastéréosélectivité totale. Une oléfination de Peterson de l'aldéhyde **DE7** a ensuite produit un mélange d'énitriles (*Z*) et (*E*), qui ont été séparés et réduits dans différentes conditions pour conduire au même composé **DE10**.

²³⁶ Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4526.

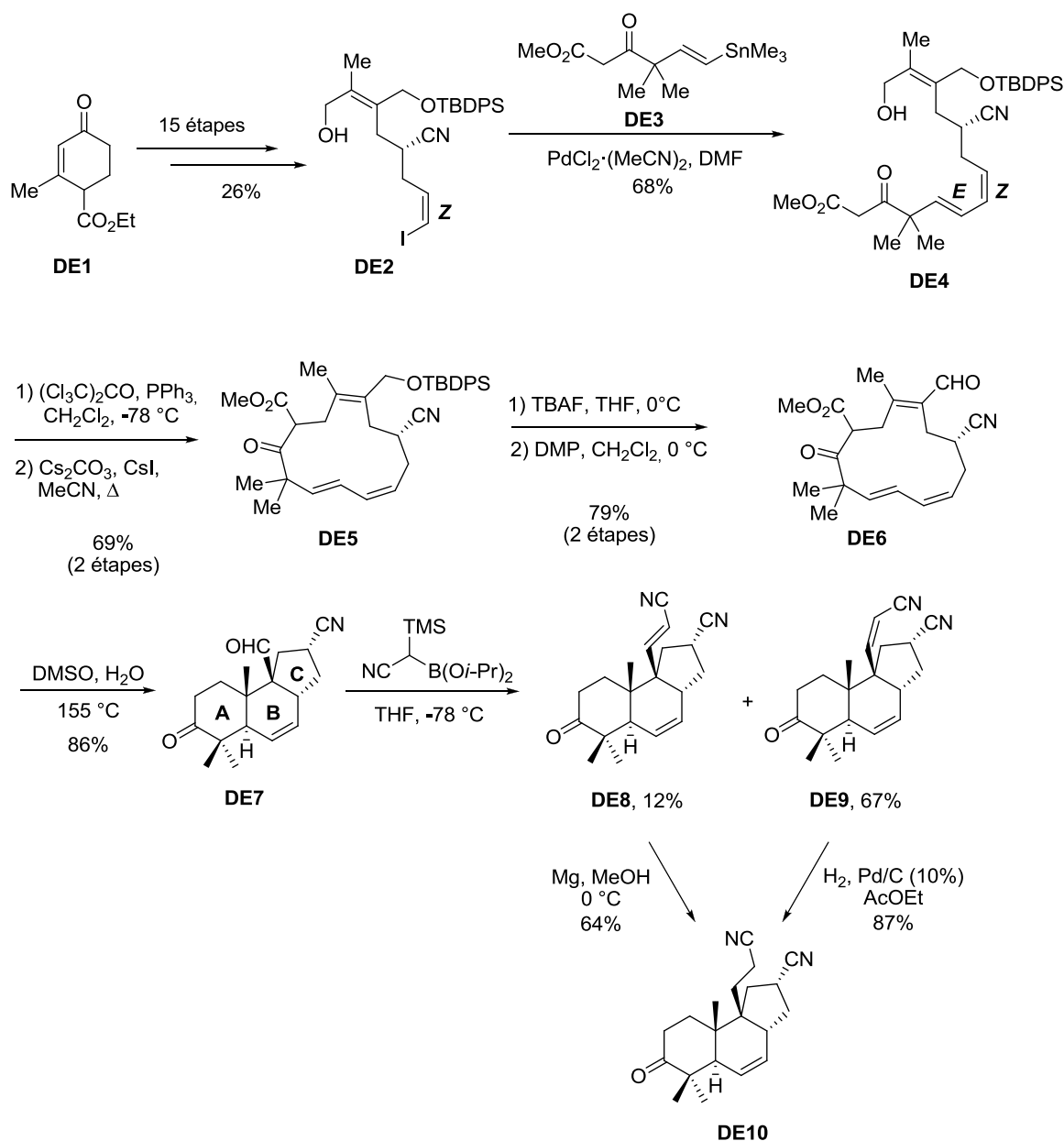


Schéma VII-9 – Mise en place des cycles A, B, C du (+)-maritimol
 par réaction de Diels-Alder transannulaire.

La fin de la synthèse est similaire à l'approche de Piers (*Schéma VII-10*). Une réaction de Thorpe-Ziegler suivie d'une hydrolyse a permis de mettre en place le cycle D avec un rendement de 68%. La dicétone insaturée **DE11** résultante a été soumise à des conditions d'hydrogénation particulièrement rudes pour délivrer, après oxydation, la dicétone **DE12** identique à l'intermédiaire de synthèse de Piers. L'application des mêmes conditions de réaction a conduit à l'obtention du (+)-maritimol sous sa forme énantio pure.

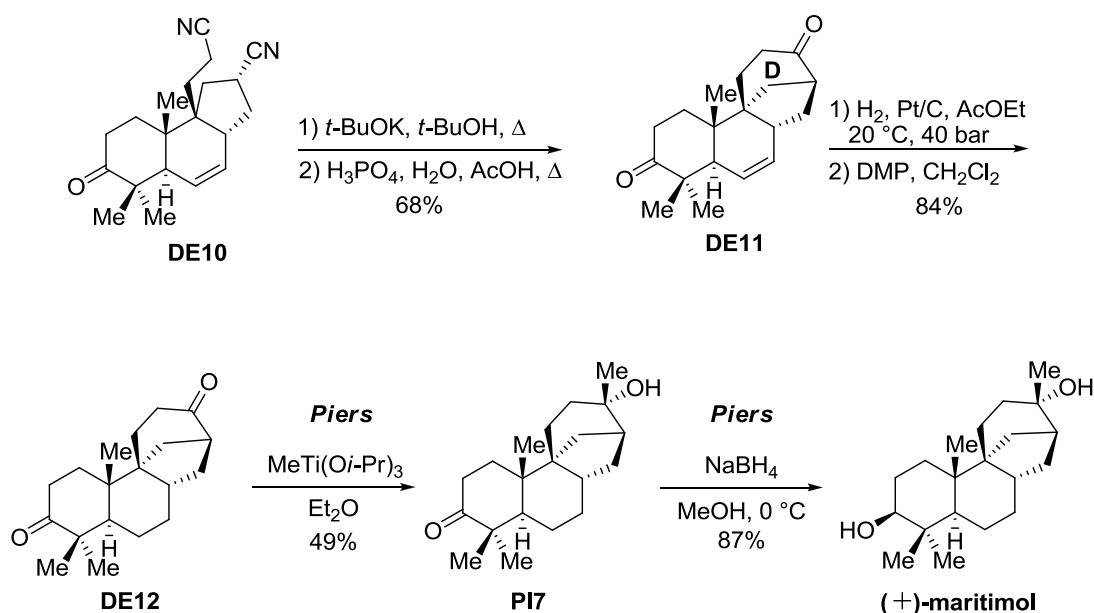


Schéma VII-10 - Synthèse totale du (+)-maritimidol par Deslongchamps.

Finalement, le (+)-maritimidol a été synthétisé pour la première fois en version asymétrique en vingt-six étapes à partir de l'ester de Hagemann avec un rendement global de 1.35%.

4. Bilan des différentes synthèses totales

Compte tenu du nombre de synthèses existantes des différents analogues du (+)-maritimidol, nous n'exposerons qu'une brève étude comparative des stémодanes, puis de l'aphidicoline.

En ce qui concerne la famille des stémодanes, les différentes approches synthétiques sont résumées dans le **tableau VII-1**. La synthèse rapportée par White, est la plus efficace car elle permet d'accéder à la désoxystémодinone en seulement 16 étapes avec un rendement global de 3.3%. De manière générale, les stémодanes sont accessibles en une vingtaine d'étapes et les rendements globaux sont compris entre 0.48 et 3.49%. Notons, qu'exceptée la synthèse du maritimol de Deslongchamps, toutes les synthèses rapportées sont racémiques. D'un point de vue stratégique, la majorité des synthèses des stémодanes débute par la construction des cycles A et B.

Groupe	Cible	Nb d'étapes	Rdt	Ordre
Marini Bettolo ²³²	(±)-maritimol	25	2.63	A-B/C/D
Piers ²³³	(±)-maritimol	21	5.52	A-B/C/D
van Tamelen ²³⁵	(±)-maritimol	21	0.28	C/A-B/D
Deslongchamps ²³⁶	(+)-maritimol	26	1.35	A-B-C/D
White ²³⁷	(±)-2-désoxystémidine	16	3.3	A-B/C/D
Kelly ²³⁸	(±)-2-désoxystémidine	28	²³⁹	A-B/C/D
Tanaka ²⁴⁰	(±)-stémidine	24	0.48	D/B/C/A
Pearson ²⁴¹	(±)-stémidine	26	0.64	D/A/B/C
Corey ²³⁰	(±)-stémidine	25	3.49	A-B/D/C
	(±)-stémidine	26	1.88	A-B/D/C
Volhardt ²⁴²	(±)-stémidine	20	2.14	D/A-B-C
Toyota ²⁴³	(±)-stémidine	39	1.0	D/C-B/A

Tableau VII-1 – Comparaison des synthèses des stémidines.

Une étude comparative des différentes synthèses de l'aphidicoline est présentée sur le **Tableau VII-2**. L'approche rapportée par Holton est la première synthèse asymétrique de l'aphidicoline, elle est en outre la plus efficace. Comme pour les stémidines, les cycles A et B sont généralement installés dans un premier temps.

²³⁷ (a) White, J. D.; Somers, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4424. (b) White, J. D.; Somers, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9912.

²³⁸ (a) Kelly, R. B.; Harley, M. L.; Alward, S. J.; Rej, R. N.; Gowda, G.; Mukhopadhyay, A.; Manchand, P. S. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 675. (b) Kelly, R. B.; Harley, M. L.; Alward, S. J.; Rej, R. N.; Gowda, G.; Mukhopadhyay, A.; Manchand, P. S. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 269

²³⁹ Certains rendements n'ayant pas été indiqués sur les publications, le rendement global n'a pas pu être calculé.

²⁴⁰ (a) Tanaka, T.; Murakami, K.; Kanda, A.; Patra, D.; Yamamoto, S.; Satoh, N.; Kim, S.-W.; Ishida, T.; In, Y.; Iwata, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1801. (b) Tanaka, T.; Murakami, K.; Kanda, A.; Patra, D.; Yamamoto, S.; Satoh, N.; Kim, S.-W.; Abdur Rahman, S. M.; Ohno, H.; Iwata, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7107

²⁴¹ Pearson, A. J.; Fang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5284.

²⁴² Germanas, J.; Aubert, C.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4006.

²⁴³ (a) Toyota, M.; Seishi, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5947. (b) Toyota, M.; Seishi, T.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3673.

Groupe	Nb	Ordre
Trost ²⁴⁴	24	A-B/C/D
McMurry ²⁴⁵	19	A-B/C/D
Tanis ²⁴⁶	26	A-B/C/D
Corey ²⁴⁷	37	A-B/D/C
Ireland ²⁴⁸	33	A-B/D/C
Bettolo ²⁴⁹	26	A-B/C/D
Holton ²⁵⁰	21	A/B/D/C
van Tamelen ²⁵¹	25	C/A-B/D
Iwata ²⁵²	29	D/B/C/A
Toyota et Kukumoto ²⁵³	23	D/C/A-B

Tableau VII-2 – Comparaison des synthèses de l'aphidicoline.

Nous avons pour notre part envisagé une synthèse du (+)-maritimol qui repose sur la chimie radicalaire des xanthates et qui pourrait être réalisée en une quinzaine d'étapes. Comme exposé, la plupart des synthèses débutent par la construction des cycles A et B et se poursuivent par l'élaboration des cycles C puis D. Nous avons donc souhaité proposer une stratégie originale dans laquelle l'ordre d'installation des cycles est opposé (D/C/B/A).

²⁴⁴ Trost, B. M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K.; McElvain, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1328.

²⁴⁵ (a) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1330. (b) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, Suppl. 1, 319.

²⁴⁶ (a) Tanis, S. P.; Chuang, Y.-H.; Head, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6147. (b) Tanis, S. P.; Chuang, Y.-H.; Head, D. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4929.

²⁴⁷ Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.

²⁴⁸ (a) Ireland, R. E.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2446. (b) Ireland, R. E.; Dow, W. C.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1001.

²⁴⁹ (a) Marini Bettolo, R.; Tagliatesta, P.; Lupi, A.; Bravetti D. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1922. (b) Lupi, A.; Patamia, M.; Marini Bettolo, R. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 872.

²⁵⁰ Holton, R. A.; Kennedy, R. M.; Kim, H.-B.; Krafft, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1597.

²⁵¹ Van Tamelen, E. E.; Zawacky, S. R.; Russel, R. K.; Carlson, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142.

²⁵² Tanaka, T.; Okuda, O.; Murakami, K.; Yoshino, H.; Mikamiyama, H.; Kanda, A.; Kim, S.-W.; Iwata, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1407.

²⁵³ (a) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6495. (b) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11153. (c) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5379. (d) Toyota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10347.

II. Travaux préalablement réalisés au laboratoire

A. Rétrosynthèse

La synthèse du (+)-Maritimol a tout d'abord été entreprise par Matthieu Corbet lors de sa thèse.²⁵⁴ Il a dans un premier temps envisagé de mettre au point la synthèse sur le substrat modèle **MC1** portant un méthyle à la place de la fonction alcool en position 13 (*Schéma VII-11*).

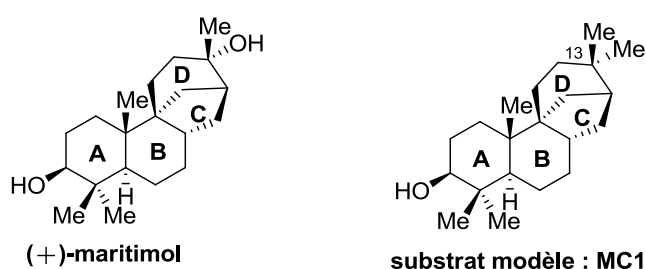


Schéma VII-11 – Structures du (+)-maritimol et de son composé modèle.

Différentes voies de synthèse ont été testées pour accéder au tétracycle **MC1**. Seule la dernière approche rétrosynthétique est présentée sur le *Schéma VII-12*. Le composé modèle du (+)-maritimol **MC1** pourrait être obtenu après fonctionnalisation du cycle D, créé grâce à une annélation de Robinson entre l'éthyl cétone vinylique et la cétone cyclique **MC3**. Une interrogation majeure réside dans la stéréochimie du centre quaternaire C10 créé lors de cette réaction.

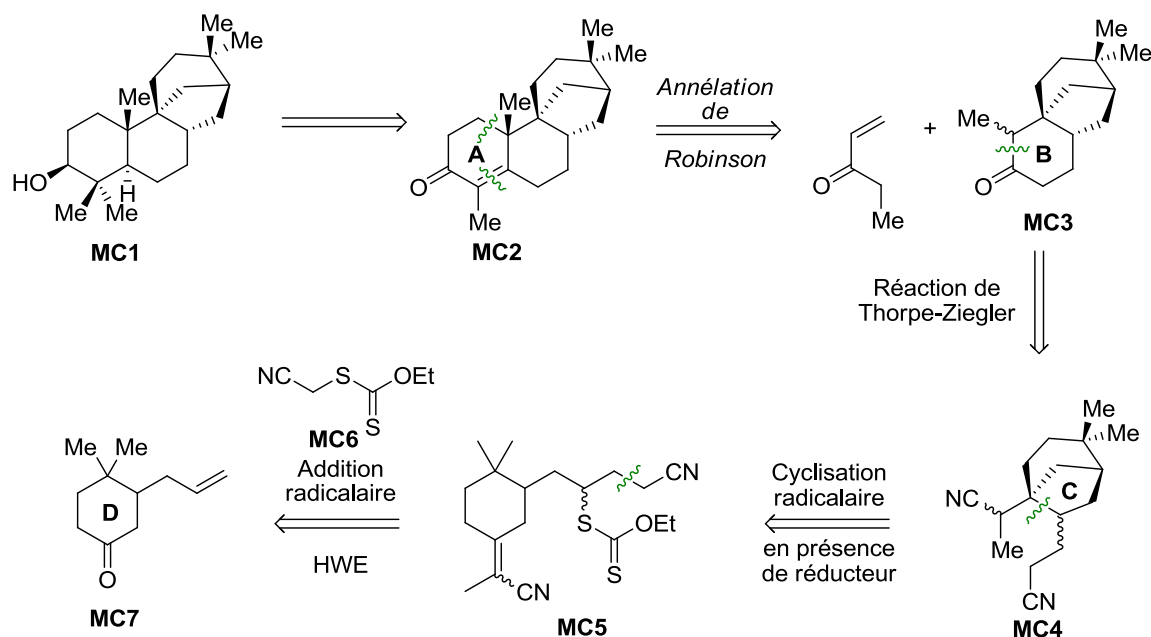
Le cycle C serait quant à lui mis en place à l'aide d'une réaction de Thorpe-Ziegler à partir du dinitrile **MC4**. Une cyclisation de type 5-*exo*-trig du radical formé à partir du xanthate **MC5**, suivie d'une réduction du radical intermédiaire permettrait de construire le bicyclo[3,2,1]octane **MC4**. Soulignons que le précurseur de cyclisation **MC5** possède un motif *gem*-diméthyle qui pourrait exercer un effet Thorpe-Ingold.²⁵⁵ Il serait de plus aisément accessible grâce à une addition radicalaire du xanthate d'acétonitrile **MC6** sur la double liaison terminale de l'oléfine **MC7** suivie d'une réaction de Horner-Wadsworth-

²⁵⁴ Corbet, M. *Thèse de doctorat* **2009**, Ecole Polytechnique.

²⁵⁵ Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080.

Emmons qui permettrait d'introduire l'oléfine activée. La cétone **MC6** est accessible par une simple réaction de Sakurai à partir de la 4,4-diméthylcyclohexanone commerciale.²⁵⁶

En cas de succès, une telle approche serait particulièrement efficace car elle permettrait de synthétiser le squelette du (+)-maritimol en très peu d'étapes à partir d'un produit commercial (*Schéma VII-12*).



*Schéma VII-12 – Rétrosynthèse du composé modèle **MC1**.*

B. Résultats obtenus sur un modèle du (+)-maritimol

1. Synthèse efficace du tricycle B/C/D des stémodes

Comme décrit dans la littérature, la réaction de Sakurai entre la 4,4-diméthylcyclohexénone et l'allyltriméthylsilane en présence de tétrachlorure de titane a conduit à l'allylcyclohexanone **MC7** avec un bon rendement de 81% (*Schéma VII-13*).²⁵⁷ L'oléfine **MC7** a par la suite été engagée dans une addition radicalaire avec le xanthate **MC6** pour donner le xanthate adduit **MC8** avec un excellent rendement de 97%. Une réaction de HWE entre la cétone **MC8** et l'anion lithié dérivé de

²⁵⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.

²⁵⁷ Paquette, L. A.; Tsui, H.-C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 142.

l' α -cyanophosphonate **MC9** a permis d'installer de manière quantitative la double liaison nécessaire à la cyclisation 5-*exo*-trig.

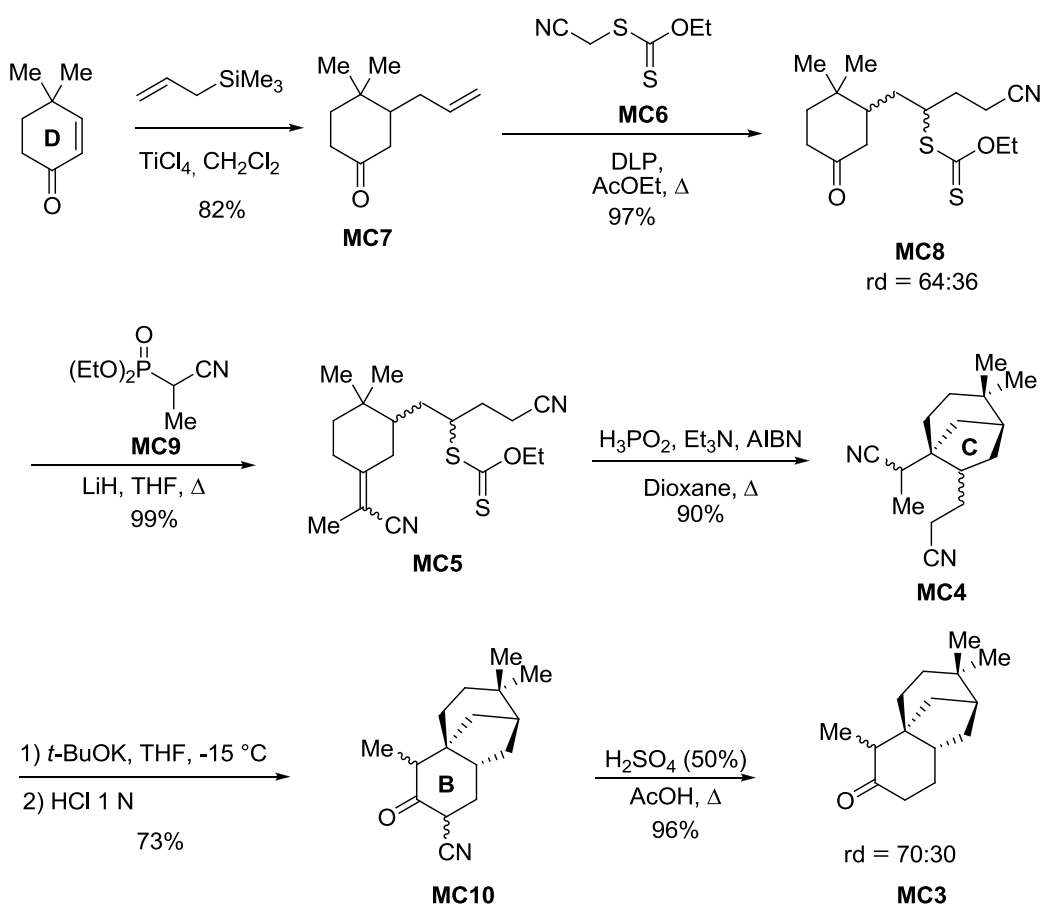


Schéma VII-13 – Synthèse du tricycle B/C/D des stémодanes.

Une cyclisation réductrice du xanthate **MC5** réalisée dans des conditions développées par Barton a permis de former le bicyclo[3,2,1]octane **MC4** avec un très bon rendement.¹⁵¹ Notons que le produit issu de la réduction directe du xanthate **MC5** n'a pas été observé. Le cycle C est installé grâce à une réaction de Thorpe-Ziegler entre les deux fonctions nitriles du bicyclic **MC4** en présence de *tert*-butanolate de potassium. Un traitement en milieu acide de l'énaminonitrile intermédiaire a conduit à l' α -cétonitrile **MC10** avec un rendement de 73% sur deux étapes. La méthyl cétone désirée **MC3** est obtenue avec un excellent rendement de 96% en appliquant une séquence d'hydrolyse/décarboxylation par chauffage dans un mélange d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique.

La cétone tricyclique **MC3** a ainsi pu être synthétisée en six étapes à partir de la 4,4-diméthylcyclohexènone commerciale, avec un très bon rendement global de 49%.

2. Synthèse du tétracycle A/B/C/D des stémоданes

a) Première voie de synthèse

Disposant d'une route très efficace pour accéder au tricycle **MC3**, il reste à construire le cycle A par annélation de Robinson pour achever la synthèse du squelette des stémоданes (*Schéma VII-14*).

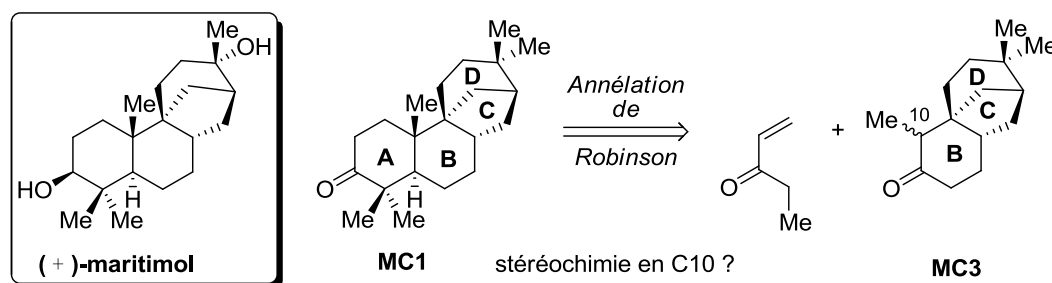


Schéma VII-14 – Installation du cycle A grâce à une annélation de Robinson.

De nombreux essais d'annélation de Robinson ont été effectués, toutes ces tentatives se sont malheureusement révélés infructueuses (*Schéma VII-15*). Un premier essai a été réalisé dans les conditions acides décrites par Heathcock.²⁵⁸ Seule la cétone de départ **MC3** contaminée par de nombreuses impuretés a pu être isolée. Une tentative de cyclisation en milieu basique a donné le même résultat décevant.²⁵⁹ L'utilisation du sel d'ammonium quaternaire **MC11** comme substitut à l'éthyl cétone vinylique n'a conduit qu'à une conversion de 10% de la cétone **MC3** après deux jours au reflux de l'éthanol.²⁶⁰

Afin de tester la variante décrite par Huffman, la cétone tricyclique **MC3** a été transformée en l'éther d'énol silylé thermodynamique **MC12**.²⁶¹ De nouveau, après

²⁵⁸ Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285. (b) Du Feu, E. C.; McQuillin, F. J.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1937**, 53.

²⁵⁹ Scanio, C. J. V.; Starrett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1539.

²⁶⁰ Kutney, J. P.; Chen, Y.-H.; Rettig, S. J. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 666.

²⁶¹ Huffman, J. W.; Potnis, S. M.; Satish, A. V. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4266.

traitement de ce composé par l'éthyl cétone vinylique en présence d'un couple d'acide de Lewis, seule la cétone de départ **MC3** a été récupérée.

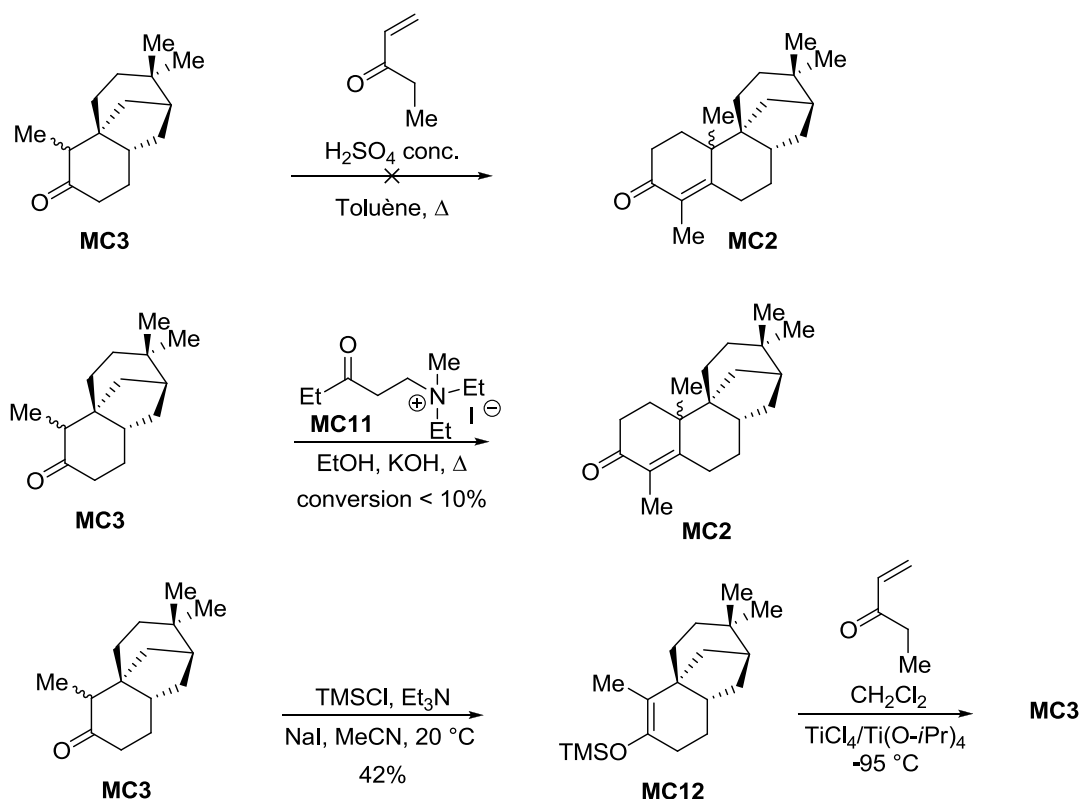


Schéma VII-15 – Différents essais d'annélation de Robinson sur la cétone **MC3**.

Le tétracycle **MC2** a finalement pu être construit avec un rendement modeste de 40% en suivant une méthode développée par Zoretic et reprise plus tard par Paquette (*Schéma VII-16*).²⁶² Afin d'obtenir une bonne conversion, il est nécessaire de recharger la réaction toutes les 72 heures pendant sept jours avec deux équivalents de la 1-chloro-3-pentanone qui a tendance à dimériser. A notre grand plaisir, l'annélation de Robinson s'est révélée être diastéréosélective. Une analyse par diffraction des rayons X du produit obtenu après réduction de la cétone a permis de déterminer que la stéréochimie en C10 du produit majoritaire était la bonne : le méthyle se trouve bien en position axiale (*Schéma VII-16*).

²⁶² (a) Du Feu, E. C.; Mc Quillin, F. J.; Robinson, R. J. *Chem. Soc.* **1937**, 53. (b) Gawley, R. E. *Synthesis* **1976**, 777.

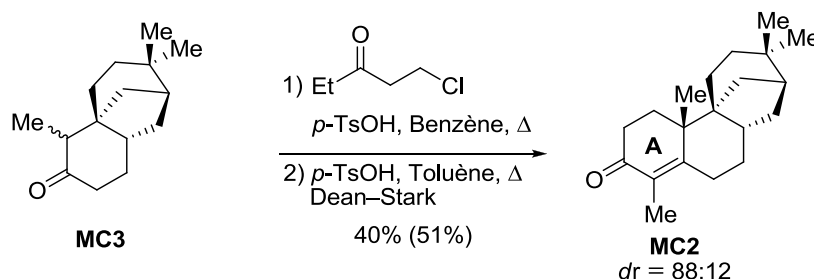


Schéma VII-16 – Mise en place du cycle A par annélation de Robinson.

Afin d'obtenir le composé modèle du (+)-maritimol **MC1**, il reste à fonctionnaliser le cycle A. Dans cet objectif, l'énone cyclique **MC2** a été engagée dans une méthylation réductrice de Stork (**Schéma VII-17**).²⁶³ Des conditions classiques de réaction ont conduit à la formation d'un seul diastéréoisomère de **MC13** avec un rendement de 38%, accompagné de produits de simple et de double réduction.²⁶⁴

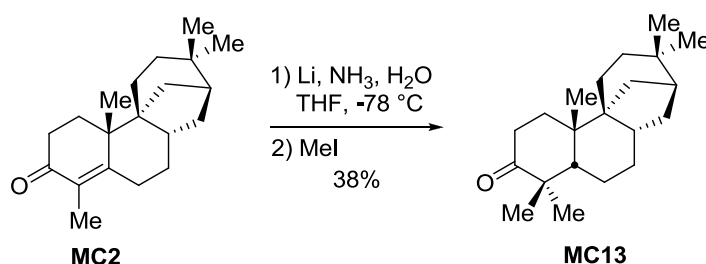


Schéma VII-17 – Fonctionnalisation du cycle D par méthylation réductrice.

L'obtention de la cétone cyclique **MC13** sous la forme d'un cristal a permis d'effectuer des analyses de diffraction de rayon X et ainsi de déterminer avec certitude sa structure (**Schéma VII-18**). Cependant, à notre grande déception, contrairement à tous les précédents exemples rapportés dans la littérature, le système de cycles A/B (décaline) présente une jonction *cis* et non *trans* comme chez les stémodes.

²⁶³ (a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1965. (b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 275.

²⁶⁴ Nous nous sommes partiellement basés sur les conditions employées par : Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6429.

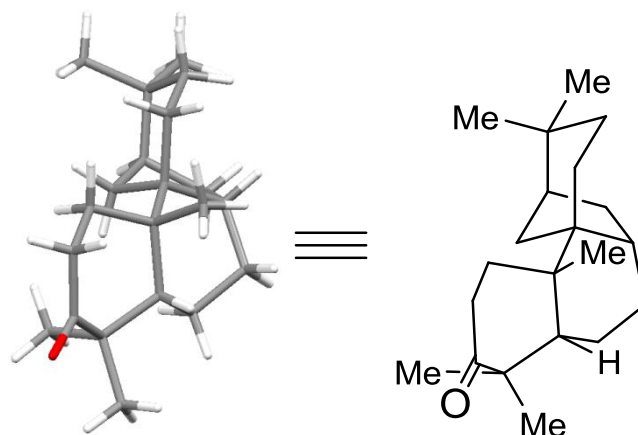


Schéma VII-18 – Analyse de diffraction aux rayons X de la cétone **MC13**.

L'hypothèse qui a été avancée pour justifier la formation de la *cis*-décالية **MC13** est que le système rigide du bicyclic C/D exerce des effets de torsion conduisant à un état de transition de type **MC14** (*Schéma VII-19*).

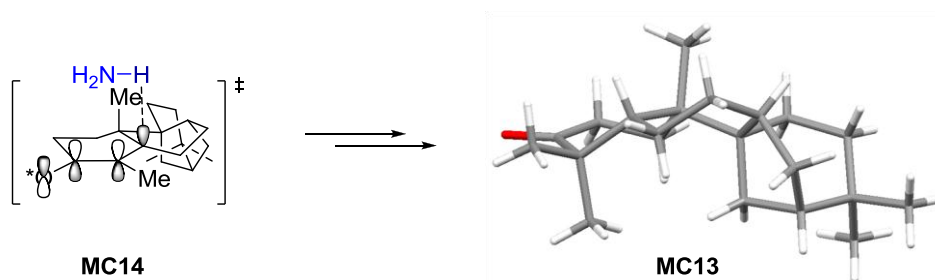
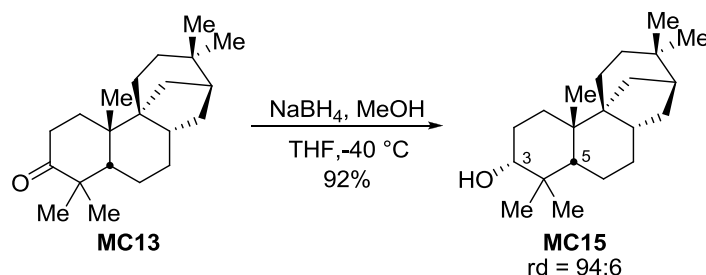


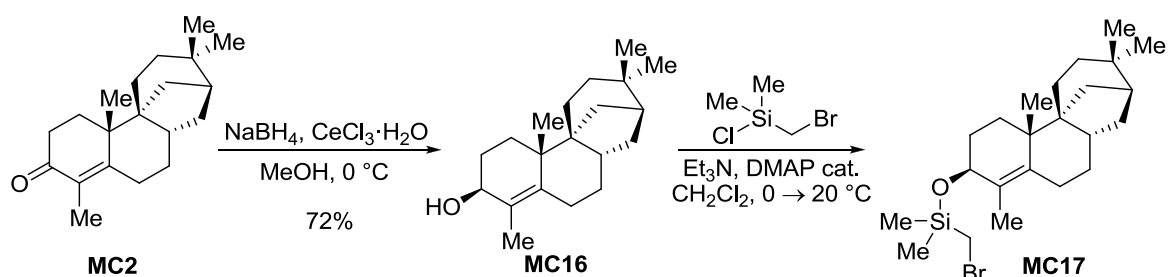
Schéma VII-19 – Etat de transition proposé
pour la méthylation réductrice de l'énone **MC2**.

La fonction carbonyle du tétracycle **MC13** a été réduite en présence de borohydure de sodium pour conduire à l'alcool secondaire **MC15** avec un excellent rendement de 92% et un rapport diastéréomérique égal à 94:6 (*Schéma VII-20*). Une analyse NOESY a révélé un couplage entre les protons H3 et H5 et ainsi permis de confirmer que l'attaque de l'hydruire s'est faite du côté le moins encombré, c'est-à-dire du côté opposé au méthyle en position axiale.

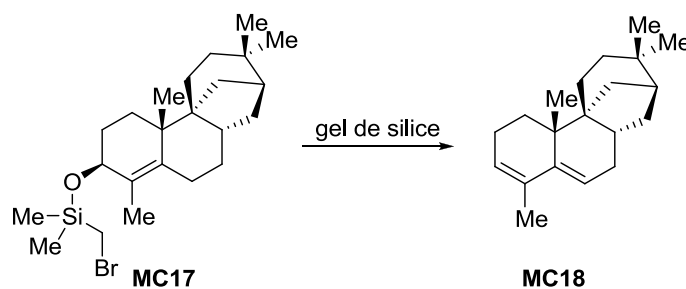
Schéma VII-20 - Réduction de la cétone cyclique **MC13**.

b) Deuxième voie de synthèse

Cette première approche n'ayant pas permis d'installer la jonction des cycles A et B avec la bonne stéréochimie, une alternative impliquant cette fois-ci une épingle de Stork a été mise en œuvre.²⁶⁵ Une réduction de l'énone **MC2**, suivie d'une protection de l'alcool allylique **MC16** a conduit au précurseur de cyclisation **MC17** (Schéma VII-21).

Schéma VII-21 – Synthèse du précurseur de cyclisation radicalaire **MC17**.

Le composé **MC17** s'est révélé instable sur une colonne de gel de silice et seul le diène **MC18** a été isolé (Schéma VII-22).

Schéma VII-22 – Instabilité de l'éther silylé **MC17** sur gel de silice.

²⁶⁵ Pour une bibliographie détaillée de l'épingle de Stork, se référer au **Chapitre V**.

Le brut de réaction de protection de l'alcool allylique **MC16** a donc été directement engagé dans une cyclisation de type 5-*exo* sur une position encombrée. L'utilisation de quantités stœchiométriques d'hydruure de tributylétain a conduit uniquement au composé réduit **MC19**. Dans des conditions catalytiques, un mélange de trois produits a été obtenu : le réactif de départ **MC17**, le produit de simple réduction **MC19** et un produit n'ayant pas pu être identifié (*Schéma VII-23*).

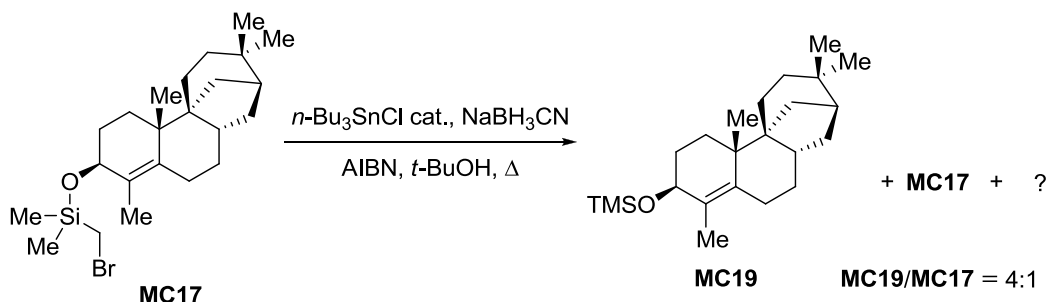


Schéma VII-23 – Tentative de cyclisation via une épingle de Stork.

Au vue de ces résultats décevants, la méthode dite de l'épingle de Stork a été temporairement abandonnée.

c) Troisième voie de synthèse

Afin de fonctionnaliser de manière adéquate le cycle A, une troisième stratégie a été testée (*Schéma VII-24*). Une méthylation de l'énone **MC2** a conduit au déplacement de la double liaison vers le cycle B pour former l'énone **MC20** avec un bon rendement de 74%. Une réduction de la double liaison *endo*-cyclique du côté le moins encombré permettrait d'installer la jonction *trans* des stémodes.

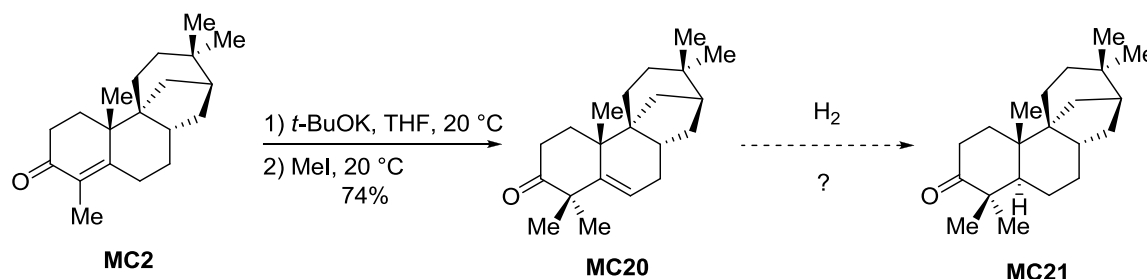
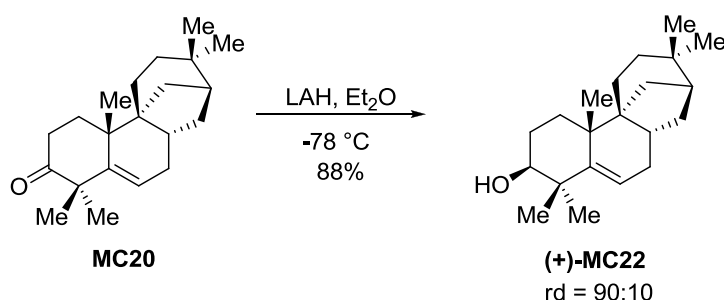


Schéma VII-24 – Vers la fonctionnalisation du cycle A du tétracycle MC20.

L'emploi du système réducteur dioxyde de platine/acide acétique sur la cétone **MC20** a conduit à la réduction de la fonction carbonyle en laissant intact la double liaison. En conséquence, il a été décidé de réduire dans un premier temps la cétone tricyclique **MC20** de manière diastéréosélective en utilisant le LAH comme source d'hydrure (*Schéma VII-25*).



*Schéma VII-25 – Réduction diastéréosélective de la cétone tétracyclique **MC20**.*

Une vingtaine de tests ont été réalisés à la fois sur la cétone **MC20** et sur l'alcool **(+)-MC22**, en étudiant l'impact du catalyseur, du solvant et de la pression de dihydrogène. Malheureusement, dans aucun des cas, la double liaison trisubstituée n'a pu être réduite. Il a donc été décidé que l'approche fondée sur l'épingle de Stork serait ultérieurement étudiée.

C. Avancées sur la synthèse asymétrique du (+)-maritimol

Après avoir mis au point la synthèse du tricycle des stémодanes sur le modèle, Matthieu Corbet a décidé de s'atteler à la synthèse asymétrique du **(+)-maritimol**. La rétrosynthèse envisagée est semblable à celle du composé modèle (*Schéma VII-26*). La seule différence réside dans l'introduction en début de synthèse du centre C13, quaternaire et asymétrique.

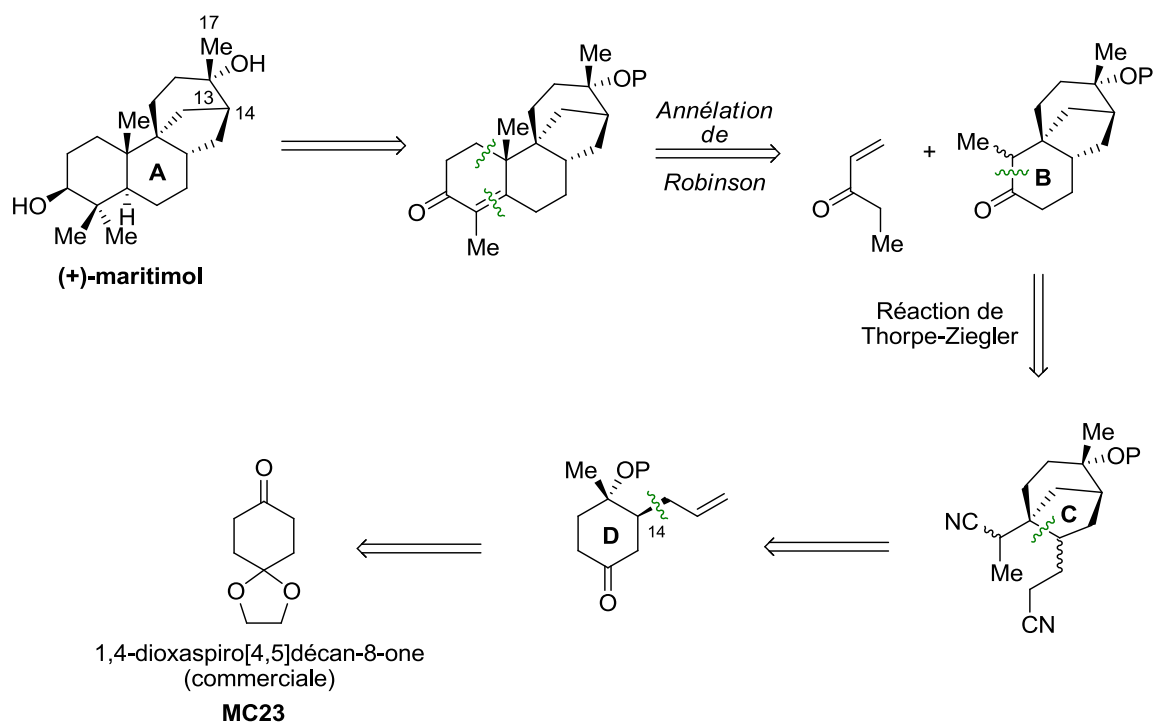


Schéma VII-26 – Rétrosynthèse du (+)-maritimol.

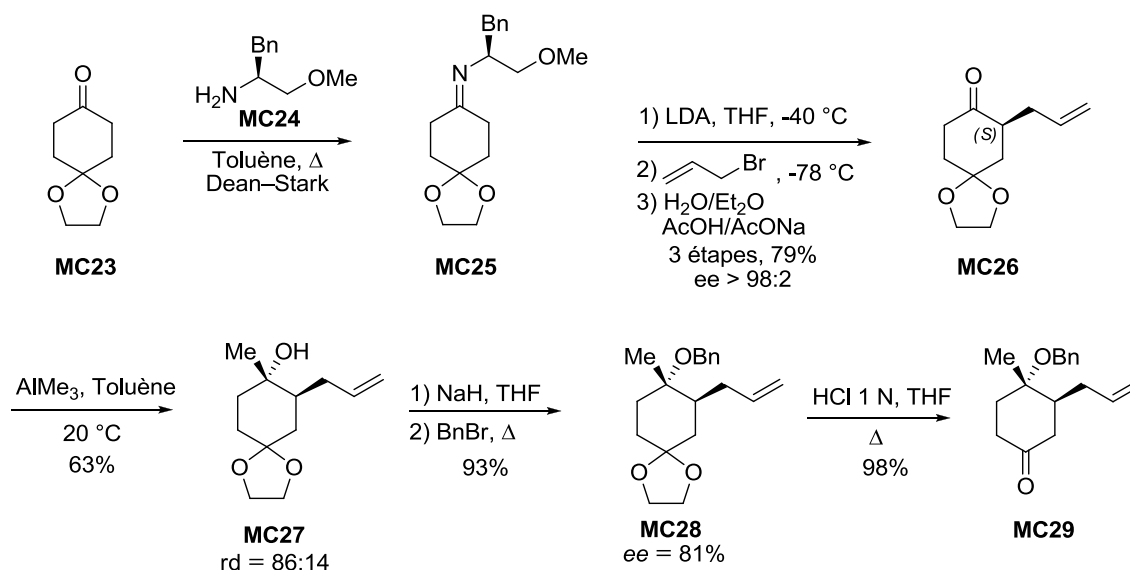
La chaîne allyle en C14 a été introduite de manière énantiosélective en effectuant une alkylation de la cétone **MC23** via une lithioénamine chirale avec un rendement de 79% sur les trois étapes (Schéma VII-27).²⁶⁶

Le traitement de la cétone **MC26** par une solution de triméthylaluminium²⁶⁷ dans le toluène a conduit à un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 86:14 en faveur de l'alcool équatorial **MC27** qui a été protégé sous la forme d'un éther benzylique avec un excellent rendement.²⁶⁸ Le dioxolane a ensuite été clivé en milieu acide pour conduire à la cétone **MC29** de manière quasi-quantitative.

²⁶⁶ (a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druehinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032. (b) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druehinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081.

²⁶⁷ Laemmle, J.; Ashby, E. C.; Roling, P. V. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2526.

²⁶⁸ Selon les auteurs, lorsqu'un excès de triméthylaluminium est utilisé, la réaction passerait par un état de transition à six centres. Pour plus de détails, voir : Neumann, H. M.; Laemmle, J.; Ashby, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2597.

Schéma VII-27 – Synthèse de l'oléfine **MC29**.

Le cycle D a ainsi pu être correctement fonctionnalisé de sorte à pouvoir appliquer la séquence réactionnelle préalablement développée sur le modèle. Les cycles C et B ont efficacement pu être installés en réalisant successivement une addition radicalaire, une oléfination de HWE, une cyclisation radicalaire réductrice et une réaction de Thorpe Ziegler à partir de l'oléfine **MC29** (Schéma VII-28).

A notre grande satisfaction, les rendements de ces réactions sont similaires à ceux obtenus avec le composé modèle. Le tricycle **MC34** a ensuite été engagé dans une réaction d'hydrolyse/décarboxylation afin de former le précurseur d'annélation de Robinson. Malheureusement, le composé **MC33** s'est révélé très sensible en conditions acides. En effet, le groupement OBn s'élimine avant hydrolyse du nitrile. De même, en milieu basique, le groupement nitrile est trop difficile à hydrolyser en laissant intact le groupe OBn. Il a donc été décidé de le remplacer par une fonction ester, plus facile à décarboxyler.

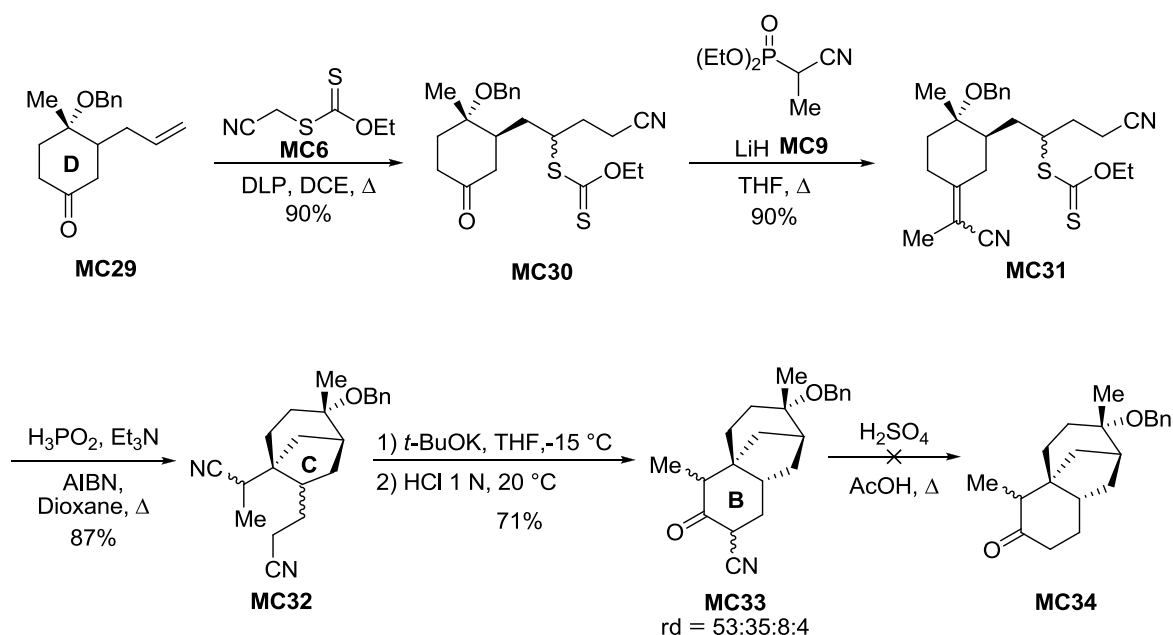
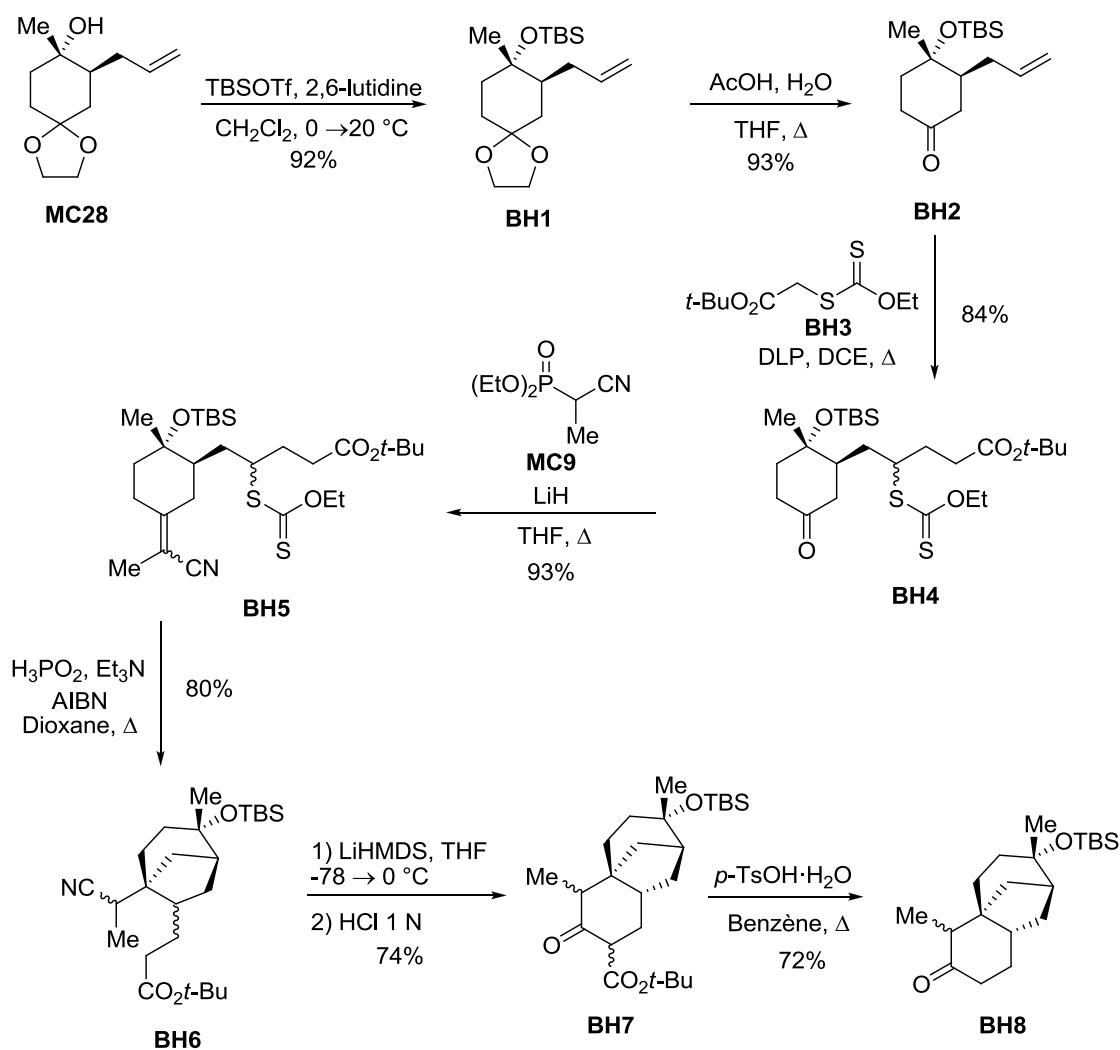


Schéma VII-28 – Installation des cycles B/C/D des stémodes.

A ce stade, le projet a été repris par le docteur Bill Hawkins en utilisant une approche similaire mais en remplaçant le xanthate **MC6** par le xanthate **BH3** (Schéma VII-29). L'ester *tert*-butylique s'est révélé être le meilleur candidat pour substituer la fonction nitrile car il a permis d'une part de mettre en place le cycle C grâce à une réaction de Thorpe-Ziegler (vs ester méthylique) et d'autre part il a pu être décarboxylé dans des conditions douces (vs nitrile).

De plus, le groupement benzyle a été remplacé par une fonction TBS afin d'éviter une possible abstraction d'un hydrogène benzylique lors de l'addition radicalaire.

La séquence réactionnelle développée sur le composé modèle a délivré l' α -céto ester **BH7** qui a pu être décarboxylé dans des conditions douces pour fournir le précurseur clé **BH8**.

Schéma VII-29 – Synthèse du précurseur d'annélation de Robinson **BH8**.

Les conditions qui avaient permis d'obtenir le tétracycle **MC2** à partir du composé modèle **MC3** ont été appliquées à la cétone tricyclique **BH8**. Malheureusement, celles-ci ont uniquement conduit à l'élimination de l'alcool tertiaire et aucune trace de l'énone **BH9** n'a été détectée (Schéma VII-30).

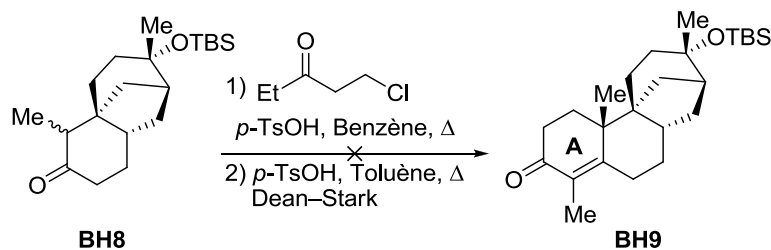
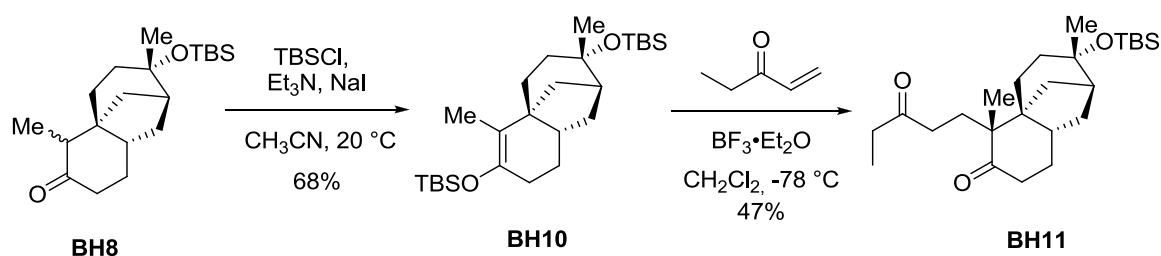


Schéma VII-30 – Tentative de formation du cycle A par annélation de Robinson.

Afin de mettre en place le cycle A, une alternative fondée sur une aldolisation de Mukaiyama a été testée.²⁶⁹ En présence de triéthylamine et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane, la cétone **BH8** a tout d'abord été transformée en l'éther d'énol silylé **BH10** avec un rendement de 68% (*Schéma VII-31*). Une optimisation minutieuse de la nature de l'acide de Lewis ainsi que des conditions de la réaction d'aldolisation a été entreprise. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant l'éthérate de trifluorure de bore. Dans ces conditions, la dicétone **BH11** a été préparée sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement encourageant de 47%.



*Schéma VII-31 – Aldolisation de Mukaiyama sur la cétone cyclique **BH8**.*

Néanmoins, l'aldolisation de Mukaiyama sur la cétone **BH10** semble particulièrement capricieuse. L'éthyl cétone vinylique et l'acide de Lewis doivent être additionnées simultanément. De plus, si l'ajout est trop rapide, il se forme le produit de double addition de l'éthyl cétone vinylique **BH12**; s'il est trop lent, c'est l'alcène **BH13** issu de l'élimination du groupement TBS qui se forme (*Schéma VII-32*). Le composé **BH14**, dont la structure a été déterminée avec certitude, a également pu être isolé.

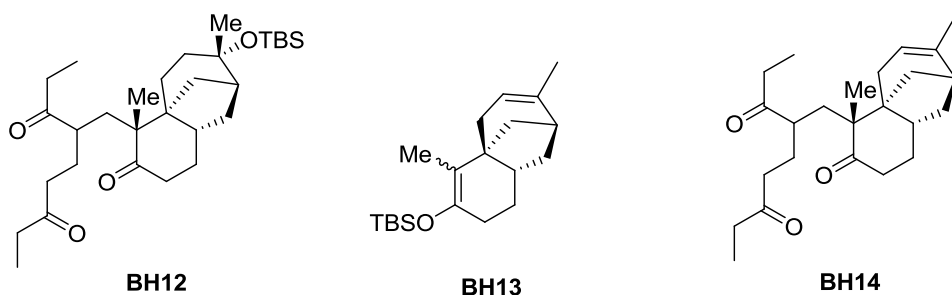


Schéma VII-32 – Produits secondaires de la réaction d'aldolisation.

²⁶⁹ (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K.. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

Une cyclisation de la dicétone **BH11** en milieu basique a conduit à l'énone cyclique **BH19** avec un rendement modeste de 41%, imputable à la faible échelle sur laquelle a été effectuée la réaction (*Schéma VII-33*).

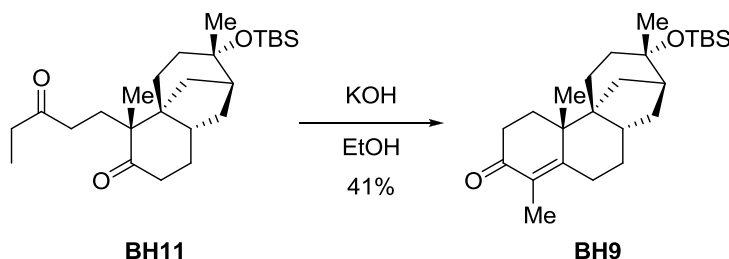


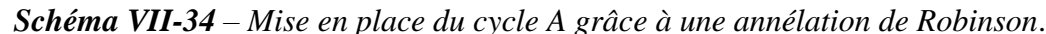
Schéma VII-33 – Formation du tétracycle BH19.

En résumé, la formation du cycle A ainsi que sa fonctionnalisation reste problématique pour la synthèse asymétrique du (+)-maritimol. En particulier, le problème de reproductibilité de l'aldolisation de Mukaiyama nous contraint à proposer une voie alternative pour accéder au cycle A.

III. Etude sur un composé modèle du (+)-maritimol

A. Problématique

Nous avons tout d'abord envisagé de mettre au point des conditions d'annélation de Robinson plus douces qui pourraient être appliquées à la synthèse du (+)-maritimol. Dans le but de tester rapidement cette étape-clé, nous avons tout d'abord décidé de commencer l'étude avec le composé modèle **MC3** (*Schéma VII-34*).



En vue de trouver des conditions douces d'annélation de Robinson, nous avons donc synthétisé de nouveau l'énone cyclique **MC3**. En appliquant les conditions de réaction mises au point par Matthieu Corbet, les réactions ont facilement pu être reproduites avec des rendements similaires et ont permis d'accéder rapidement au bicycle **MC4** avec un rendement global de 66% (*Schéma VII-35*).



²⁷⁰ (a) Baron, H.; Remfry, F. G. P.; Thorpe, Y. F. *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 1726. (b) Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504, 94. Pour une revue sur la réaction de Thorpe-Ziegler et la condensation de Dieckmann, voir : (c) Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. *Org. React.* **1967**, 15, 1.

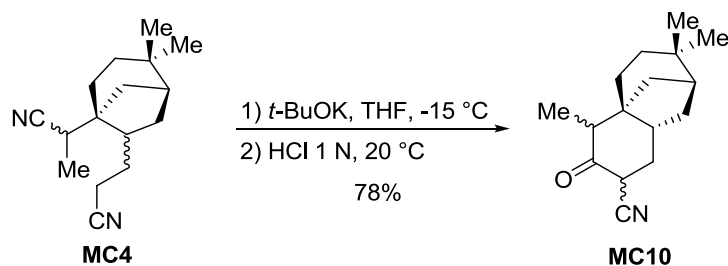


Schéma VII-36 – Synthèse du tricycle **MC10** par réaction de Thorpe Ziegler.

Enfin, un traitement du cétonitrile **MC10** par de l'acide sulfurique concentré a permis une décarboxylation efficace pour conduire au précurseur d'annélation de Robinson avec un excellent rendement de 92% (*Schéma VII-37*).

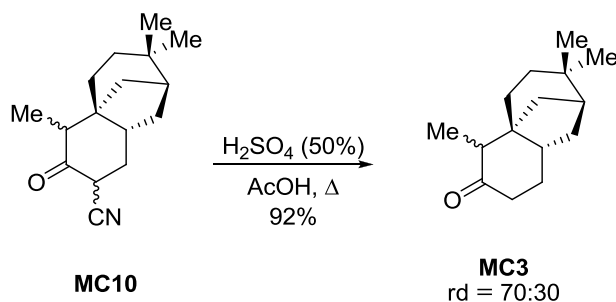


Schéma VII-37 – Décarboxylation du composé MC10.

C. Annélation de Robinson

Disposant de la cétone tricyclique désirée **MC10**, nous avons pu essayer de mettre en place le cycle A à l'aide d'une annélation de Robinson.

L'alternative fondée sur l'addition 1,4 d'une énamine thermodynamique sur un accepteur de Michael a été développée par Pfau.²⁷¹ La (*R*)-méthylbenzylamine est tout d'abord condensée sur la cétone pour former l'imine **VII-1** qui est en équilibre avec l'énamine thermodynamique **VII-2** et l'énamine cinétique **VII-3** (*Schéma VII-38*).

²⁷¹ (a) Jabin, I.; Revial, G.; Melloul, K.; Pfau, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1101. (b) Pfau, M.; Revial, G.; Guingant, A.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 273.

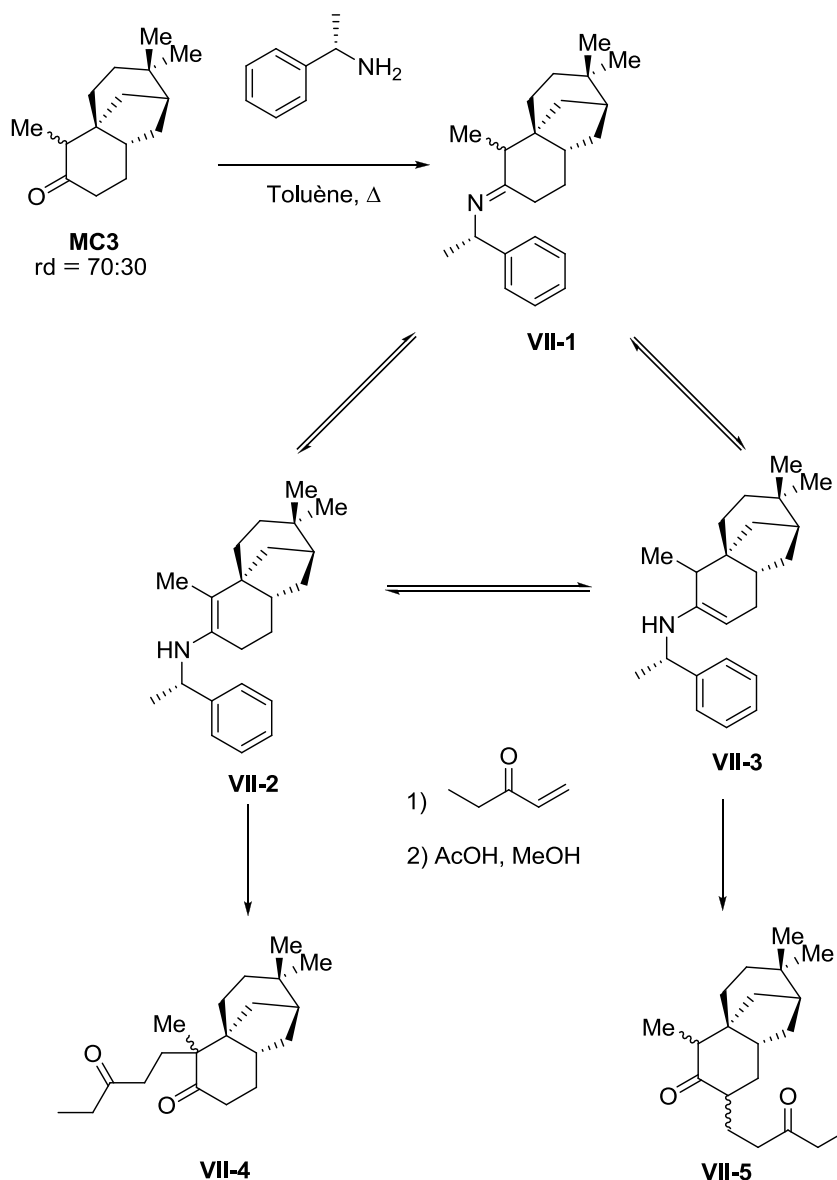


Schéma VII-38 – Addition de l'énamine **VII-2** sur l'éthyl cétone vinylique.

La réaction de condensation de l'amine sur la cétone **MC3** a nécessité 60 heures de réaction au reflux du toluène pour observer une conversion totale de la cétone de départ. Le solvant ainsi que l'amine en excès ont été évaporés et l'éthyl cétone vinylique a été ajoutée au résidu obtenu. Après 24 heures, le milieu a été acidifié afin de régénérer la dicétone désirée **VII-4**. Malheureusement, cette séquence de réactions a conduit à un mélange de deux produits : la cétone de départ **MC4** et la dicétone **VII-5** issue de l'addition de l'énamine cinétique **VII-3** sur l'éthyl cétone vinylique (**Schéma VII-39**).

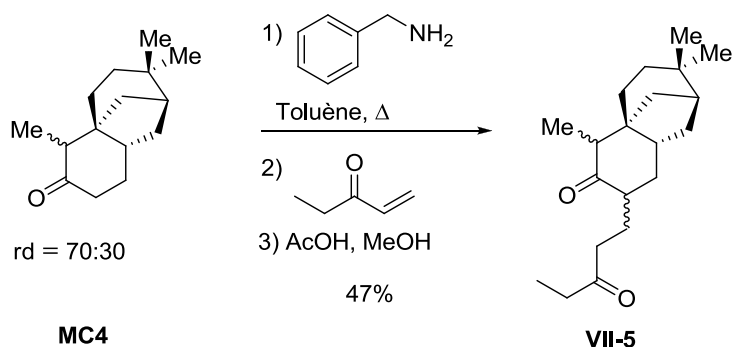


Schéma VII-39 – Problème de régiosélectivité de l'annélation de Robinson.

Il semble donc difficile de mettre en place le cycle A du maritimol dans des conditions compatibles avec l'alcool tertiaire en C13. Nous avons alors été obligés de modifier notre plan rétrosynthétique.

IV. Approche à la Synthèse Totale du (+)-Maritimol

A. Nouvelle Rétrosynthèse

Les résultats présentés ci-dessus nous ont contraints à changer de manière plus radicale la voie de synthèse. Nous avons alors décidé d'introduire le méthyle en C13 en fin de synthèse dans le but de travailler avec un alcool secondaire plus résistant aux conditions acides. Les différents cycles seraient installés en utilisant les mêmes étapes-clés que dans la rétrosynthèse précédente (**Schéma VII-40**). Une annélation de Robinson permettrait de mettre en place le cycle A sans élimination simultanée de l'alcool secondaire. Les cycles C et B seraient successivement formés grâce à une cyclisation radicalaire réductrice et une réaction de Thorpe-Ziegler.

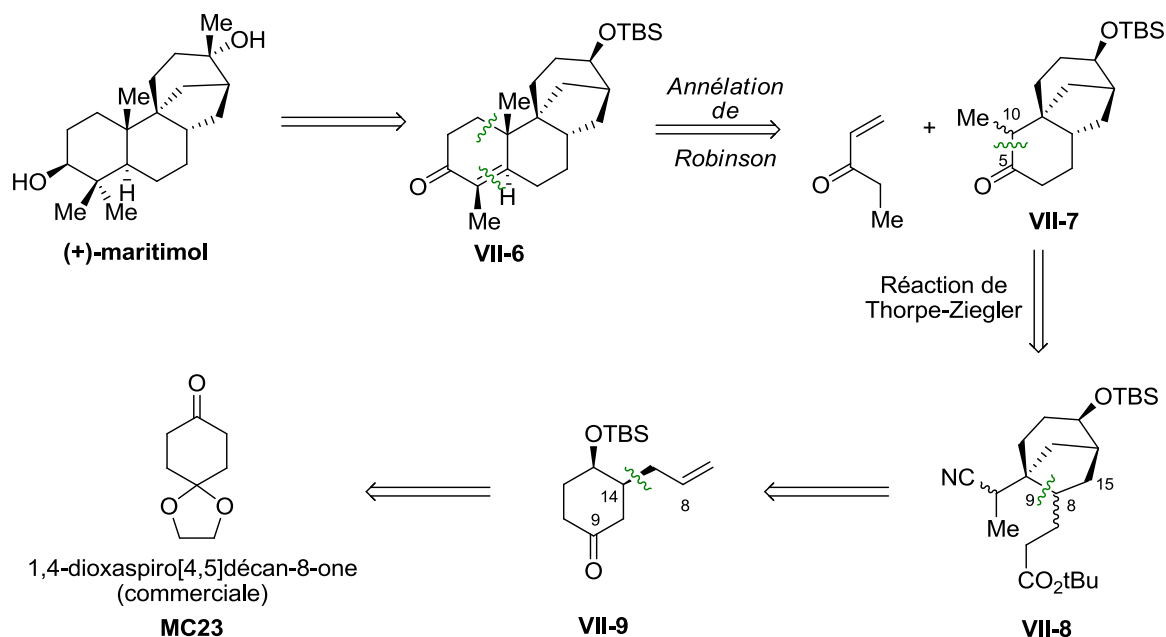


Schéma VII-40 – Nouvelle rétrosynthèse du (+)-maritimol.

B. Fonctionnalisation du cycle A.

1. Installation de la chaîne allyle

Une méthode développée par Meyers dans les années 1980 a été utilisée pour installer une la chaîne allyle en C14. Elle a consisté à condenser l'amine chirale **MC24** sur la cétone commerciale **MC23** pour conduire à l'imine **MC25** qui a alors été engagée dans une alkylation diastéréosélective. Une hydrolyse a permis de régénérer la fonction carbonyle et fournir le composé **MC26** avec un rendement de 75% sur trois étapes (*Schéma VII-41*).

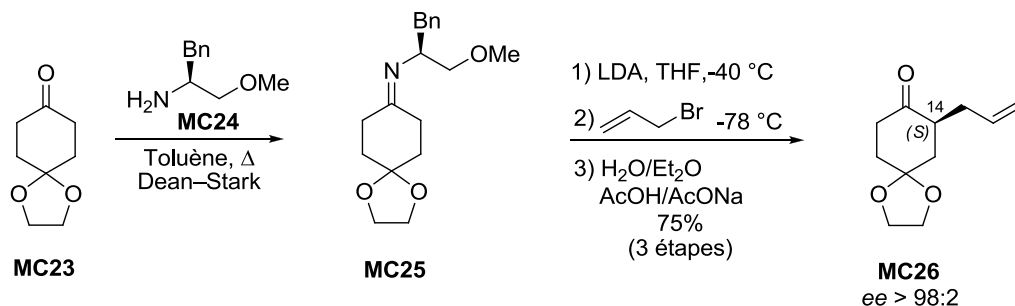


Schéma VII-41 – Alkylation énantiosélective via une imine chirale.

La sélectivité de la réaction est expliquée par la coordination entre le méthoxy et le cation lithium de la lithioénamine formée après déprotonation de l'imine chirale intermédiaire par le LDA.²⁷² Cette dernière existerait principalement sous forme de deux conformères **A** et **B** reliés uniquement par l'inversion du doublet non liant de l'azote. Etant donné que le conformère **A** s'apparente à un *trans*-1,2-cyclopentane et que le conformère **B** est un *cis*-1,2-cyclopentane, l'équilibre entre ces deux formes devrait être largement déplacé en faveur du conformère **A**.

En outre, le bromure d'allyle doit se positionner de telle sorte que le brome puisse se coordonner au lithium et que la liaison π du cyclohexényle soit disposée derrière le groupement alkyle.

En considérant ces différents éléments, il ressort alors que la conformation **A** permet à l'électrophile de résider dans un espace beaucoup moins encombré que dans la conformation **B** (Schéma VII-42).

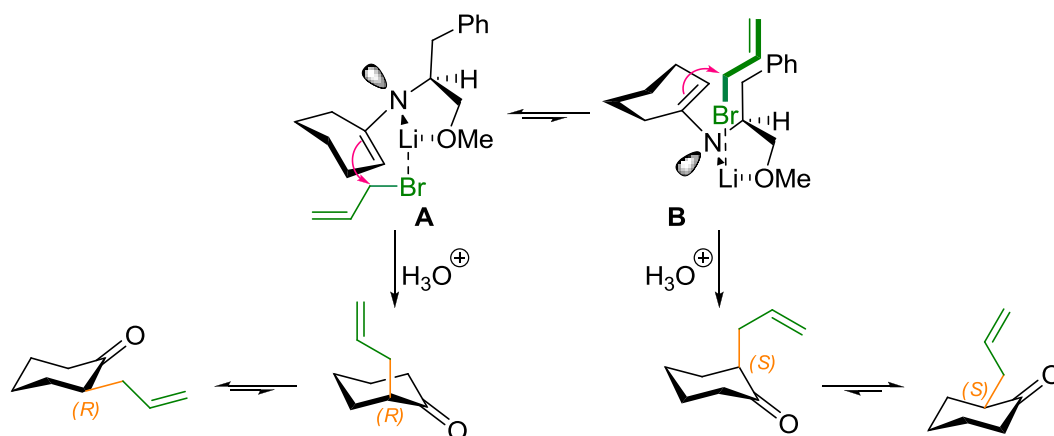


Schéma VII-42 – Différentes conformations envisagées pour l'alkylation énantiosélective.

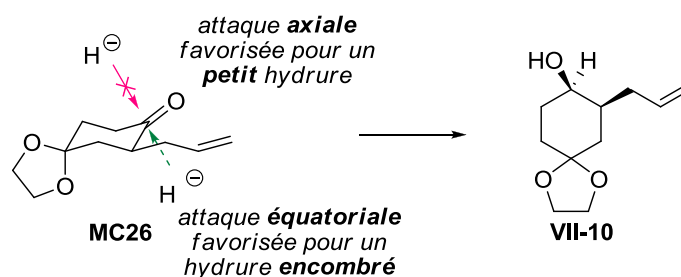
Ainsi dans le cas de la cyclohexanone, l'amine de configuration (*S*) conduit majoritairement à l'allyl cétone de configuration absolue (*R*).

²⁷² (a) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032. (b) Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081.

2. Réduction diastéréosélective de la fonction carbonyle en C-13

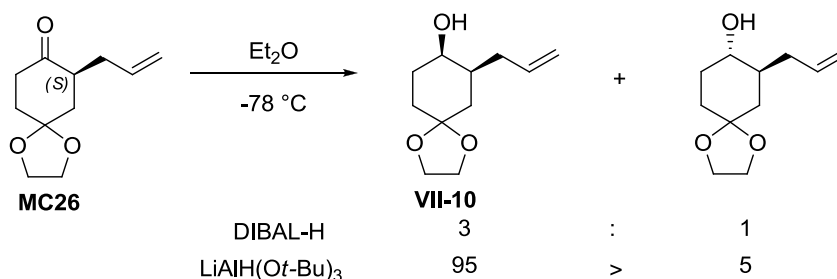
L'objectif de la prochaine étape est de réduire la fonction carbonyle de manière complètement diastéréosélective, de sorte à simplifier les futures exploitations analytiques. La configuration du centre chiral obtenu est sans importance puisque celui-ci sera détruit par oxydation en fin de synthèse avant d'installer le méthyle en C13.

L'attaque de l'hydrure devrait avoir lieu par la face la moins encombrée du carbonyle. Par conséquent, la réduction de la cétone **MC26** devrait conduire préférentiellement à l'alcool en position axiale (*Schéma VII-43*). Nous avons donc décidé d'utiliser un hydrure assez encombré dans le but d'obtenir uniquement l'alcool **VII-10** où la chaîne allyle et la fonction alcool sont en *syn* l'un par rapport à l'autre.



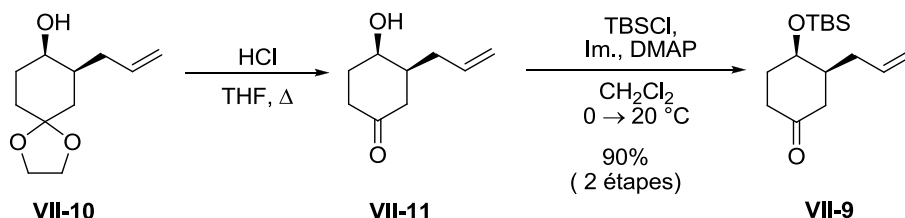
*Schéma VII-43 – Réduction diastéréosélective de la cétone **MC26**.*

Une première tentative de réduction de la cétone **MC26** a été entreprise en utilisant le DIBAL-H (*Schéma VII-44*). Malheureusement, la réaction ne s'est pas révélée complètement diastéréosélective. Nous nous sommes alors tournés vers un hydrure encore plus encombré : l'hydrure de lithium tri(*tert*-butoxy)aluminium. Dans ces conditions, l'alcool **VII-10** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un très bon rendement de 90%.



*Schéma VII-44 – Réduction de la cétone **MC26**.*

Une coupure du dioxolane **VII-10** en milieu acide, suivie d'une protection de l'alcool secondaire **VII-11** sous la forme d'un éther silylé a délivré la cétone cyclique **VII-9** avec un rendement de 90% sur deux étapes (*Schéma VII-45*).



*Schéma VII-45 – Synthèse de l'oléfine terminale **VII-9**.*

3. Fonctionnalisation du cycle D en vue de la construction du cycle C

Pour s'affranchir des problèmes de décarboxylation, l'oléfine **VII-9** a été engagée dans une addition radicalaire avec le xanthate **BH3** (*Schéma VII-46*). Cette dernière s'est révélée efficace, et a permis la formation du xanthate **VII-12** avec un bon rendement de 85%, après ajout de seulement 10 mol% de DLP. Une oléfination de HWE entre le cyanoéthylphosphonate **BH3** et la cétone **VII-12** a conduit à l'oléfine tétrasubstituée **VII-13** de manière très efficace. Le précurseur de la cyclisation radicalaire a été obtenu sous la forme de quatre diastéréoisomères dont le rapport n'a pas été déterminé.

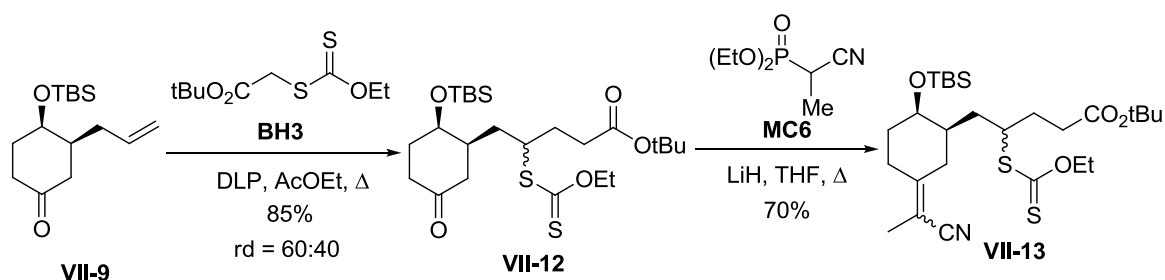


Schéma VII-46 – Fonctionnalisation du cycle D.

C. Installation du cycle C par cyclisation radicalaire réductrice

Les conditions de cyclisation réductrice, développées par Barton ont été appliquées au xanthate **VII-13** et ont permis de mettre en place le cycle C avec un très bon rendement de 84% (*Schéma VII-47*).¹⁵¹ Pour que la cyclisation puisse avoir lieu, il est nécessaire que l'intermédiaire **VII-13** change de conformation. La chaîne à l'origine équatoriale devient axiale et l'hydrogène que nous avons introduit par réduction de manière équatorial devient axial.

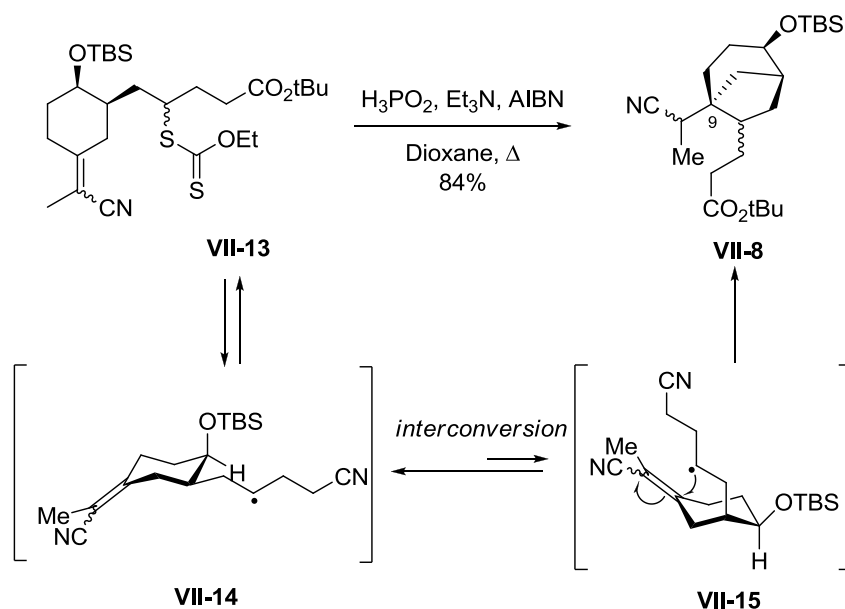
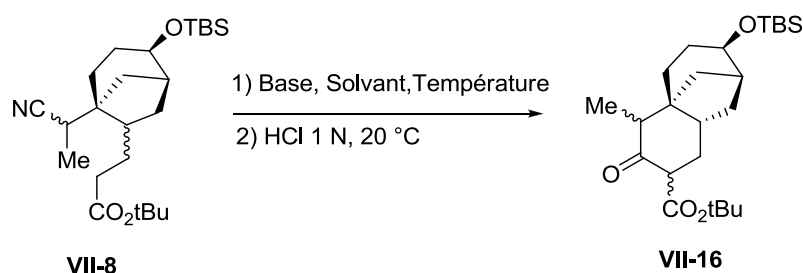


Schéma VII-47 – Mise en place du cycle B par cyclisation radicalaire réductrice.

Notons que bien que l'effet Thorpe-Ingold soit moins important avec l'intermédiaire **VII-15** qu'avec le composé **MC32**, le bicyclic **VII-8** a été construit avec un total contrôle de la stéréochimie du centre C9.

D. Mise en place du cycle B

La fermeture du troisième cycle, qui constitue le cycle B des stémodanes, s'est de nouveau révélée problématique. Cette cyclisation a donc fait l'objet d'une optimisation (*Tableau VII-5*).



base	solvant	température	Résultats
LiHMDS préparé	THF	-10 °C	dégradation + VII-8
LiHMDS commercial	THF	-78 → 0°C	dégradation + VII-8
<i>t</i> -BuOK	THF	-10 °C	dégradation + VII-8
LiHMDS préparé	THF distillé	-10 °C	50% VII-16
LiHMDS commercial	THF distillé	-10 °C	20% VII-16 + VII-8

Tableau VII-5 – Optimisation de la fermeture du cycle B.

Ce tableau nous révèle que le déroulement de la réaction dépend particulièrement de la qualité du THF utilisé. La qualité du solvant séché à l'aide de la machine de Grubbs n'a pas été suffisamment satisfaisante pour assurer une bonne cyclisation. Il a donc été nécessaire de distiller le THF sur sodium. Notons de plus que le LiHMDS, préparé par nos soins à l'aide de HMDS fraîchement distillé, a conduit à une nette amélioration.

Soulignons aussi qu'il est préférable d'arrêter la réaction avant conversion totale de **VII-8** et de recycler le bicyclic de départ pour obtenir un meilleur rendement de cyclisation (*Schéma VII-48*).

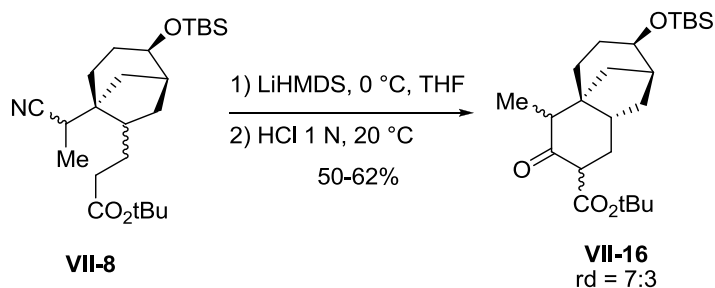


Schéma VII-48 – Mise en place du cycle B des stémодanes.

D'un point de vue mécanistique, l'emploi d'une base volumineuse telle que le LiHMDS conduit préférentiellement à une déprotonation de la position la moins encombrée, située en α de l'ester. La déprotonation est suivie d'une addition nucléophile sur le carbone sp^1 du nitrile permettant la fermeture du cycle B (**Schéma VII-49**). Un traitement acide conduit à l'hydrolyse de l'énaminoester intermédiaire **VII-20** pour donner le β -cétoester désiré **VII-16**.

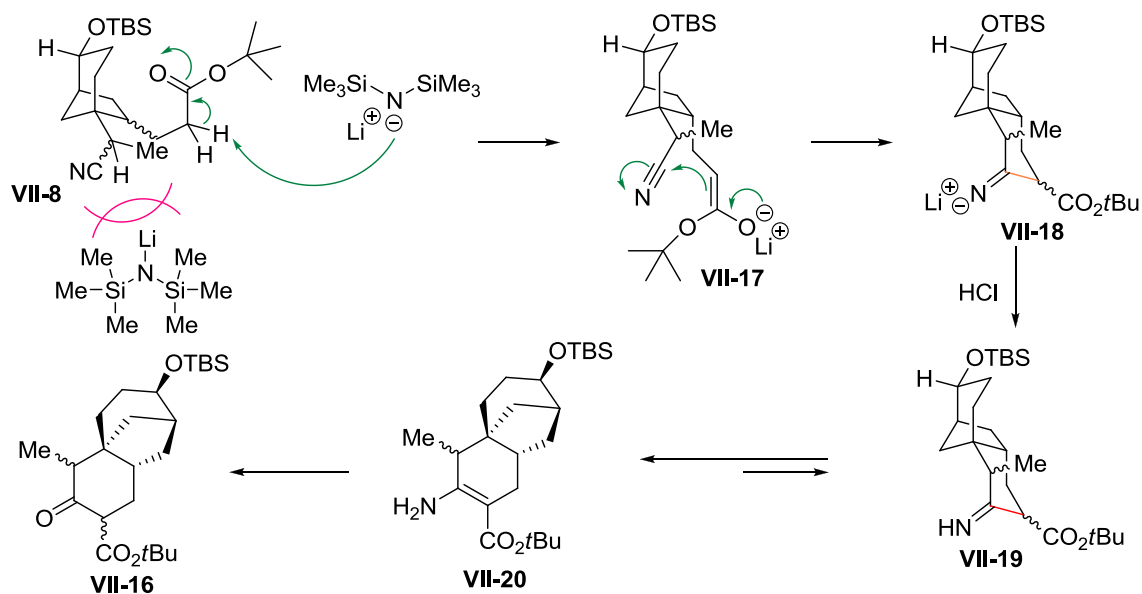
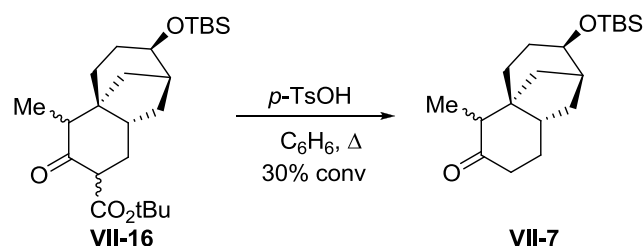


Schéma VII-49 – Mécanisme de formation du tricycle **VII-16**.

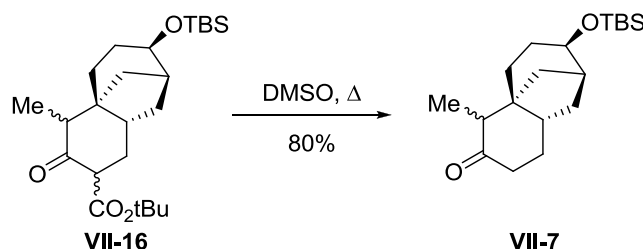
Afin d'obtenir le précurseur de l'annélation de Robinson, il ne reste qu'à décarboxyler le β -cétoester **VII-16**. Les premières conditions testées sont celles qui ont été utilisées par le docteur Bill Hawkins pour accéder à la cétone **BH-7**. Elles font intervenir une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique et la réaction se fait au reflux du benzène

(Schéma VII-50). Dans ces conditions, la décarboxylation est très lente et la conversion du produit **VII-16** est seulement de 30% après 72 heures de chauffage.



*Schéma VII-50 – Décarboxylation difficile du β-cétoester **VII-16** en conditions acides.*

De plus, des produits de dégradation semblant se former, nous avons souhaité trouver des conditions permettant de diminuer le temps de réaction. Nous avons donc décidé d'augmenter la température de réaction et de se passer de catalyseur acide. A notre grande joie, après une heure au reflux du DMSO, la cétone cyclique **VII-7** a pu être obtenue avec un rendement de 80% sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 7:3 (Schéma VII-51).²⁷³



*Schéma VII-51 – Décarboxylation du β-cétoester **VII-8**.*

Nous disposons désormais de la cétone tricyclique **VII-7**, permettant de tester l'annélation de Robinson. Cependant par manque de temps et de quantité de matière, cette réaction n'a pas pu être testée.

²⁷³ Par analogie avec le cas des tricycles **MC3**, il est raisonnable de penser que l'absence du contrôle du centre tertiaire C10 explique l'obtention des deux diastéréoisomères.

Conclusion

Le projet de synthèse totale du (+)-maritimol est actuellement en cours. Si l'annélation de Robinson se révèle efficace pour construire le cycle A, il resterait à mettre en place la jonction *trans* des cycles A/B en utilisant par exemple une épingle de Stork (*Schéma VII-52*). Une oxydation des alcools secondaires du tétracycle **VII-22** conduirait à la dicétone **PI6** qui constitue un intermédiaire dans la synthèse de Piers. Le succès de la synthèse serait alors assurée et deux étapes de fonctionnalisation permettraient d'accéder au (+)-maritimol.

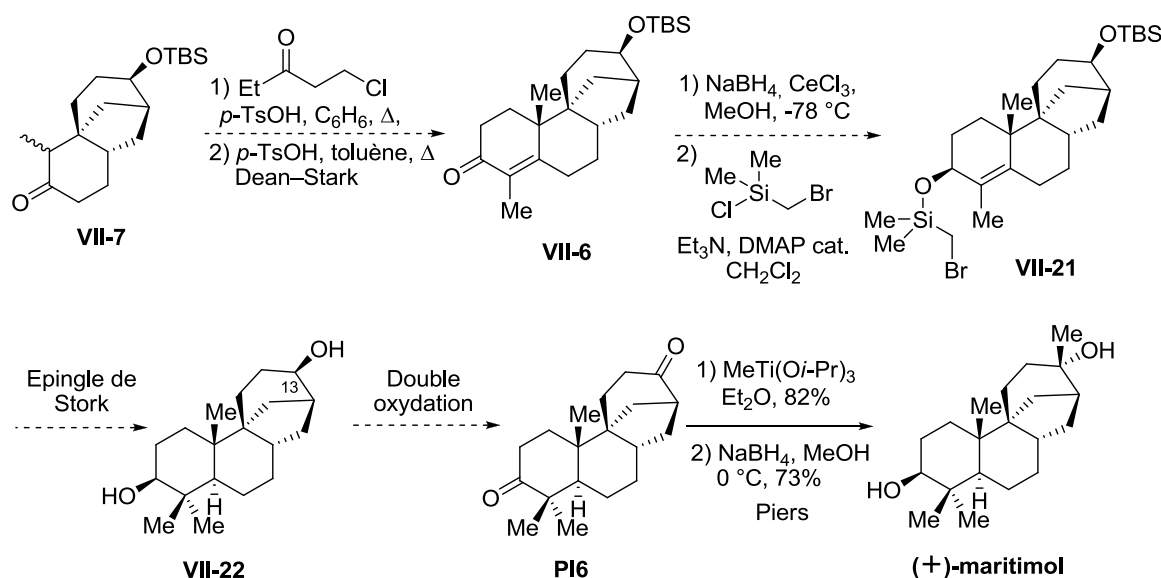


Schéma VII-52 – Perspectives envisagées pour la synthèse du (+)-maritimol.

Le (+)-maritimol pourrait ainsi être synthétisé en seulement dix-sept étapes partir de la 1,4-dioxaspiro[4,5]décan-8-one commerciale, ce qui constituerait une synthèse particulièrement courte de ce produit naturel. Notons qu'il est raisonnable de penser que la fonction hydroxy en C13 puisse être oxydée sélectivement, ce qui économiserait une étape de synthèse.

Cette approche repose principalement sur une cyclisation radicalaire diastéréosélective qui installe efficacement un bicyclo[3.2.1]octane.

De manière similaire, d'autres systèmes bicycliques pontés tels que des bicyclo[2.2.1]heptanes, des bicyclo[3.2.1]octanes et des bicyclo[3.3.1]nonanes pourraient être obtenus grâce à des variations de la taille du cycle d'origine et de la longueur de sa chaîne latérale (**Schéma VII-53**).

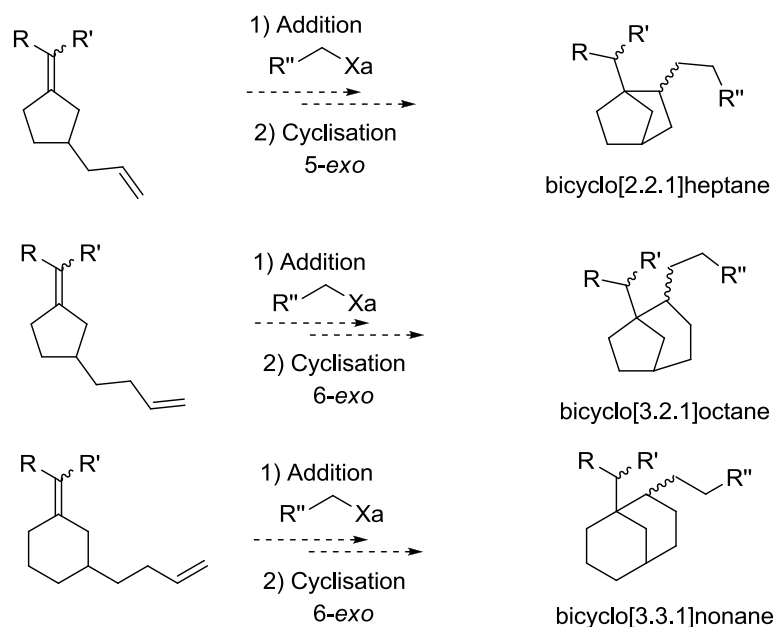


Schéma VII-53 – Construction de structures bicycliques par cyclisation radicalaire.

Une étude est actuellement réalisée par le docteur Julien Brioché en vue de la synthèse l'acide scopadulcique A s'appuyant sur l'exploitation de la séquence conduisant à un bicyclo[3.2.1]octane (**Schéma VII-54**).

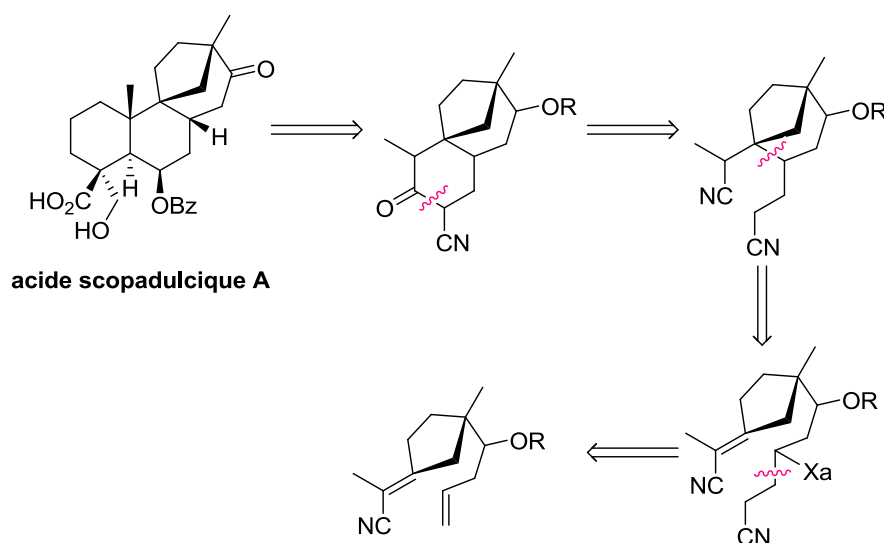


Schéma VII-54 – Rétrosynthèse de l'acide scopadulcique A.

Le docteur Bill Hawkins a par ailleurs illustré la formation d'une structure de type bicyclo [2.2.2]octane que l'on retrouve dans un certain nombre de produits naturels tel que la platencine (*Schéma VII-55*).

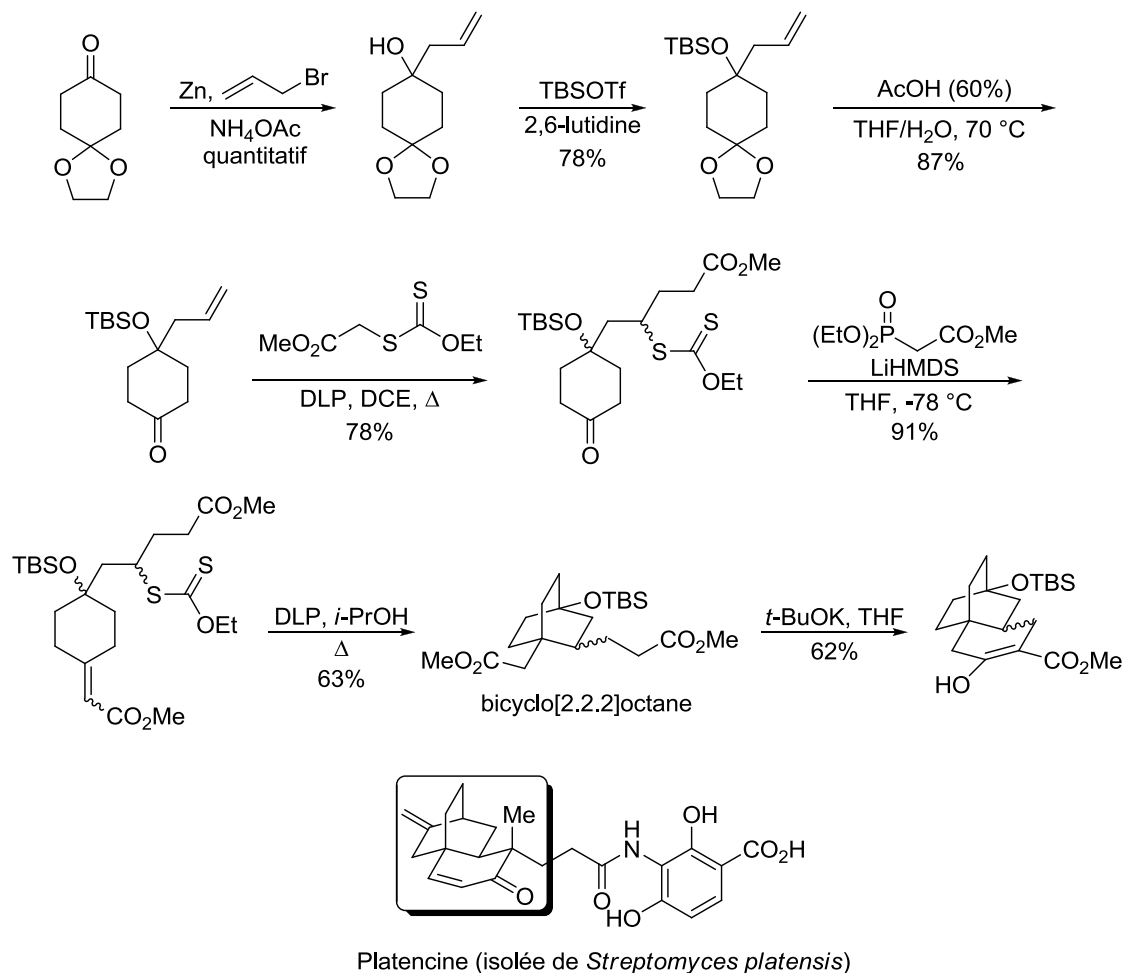


Schéma VIII-55 – Synthèse du système tricyclique de la platencine.

Chapitre VIII

Synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

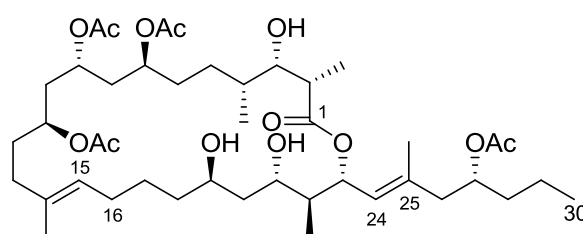
**Highly Demanding Cross-Metathesis in the Synthesis of the
C16–C30 Fragment of Dolabelide C**

Braun, M.-G.; Vincent, A.; Boumediene, M.; Prunet, J.
J. Org. Chem. **2011**, 76, 4921.

Introduction

La nature fournit une immense variété de composés chimiques plus ou moins complexes, dont certains membres, ou leurs analogues, ont trouvé une application en médecine ou en biologie. Qu'elle soit totale ou partielle, la synthèse de produits naturels représente un défi important pour le chimiste organicien qui le pousse à développer continuellement son arsenal de réactions.

De nombreux médicaments ont été découverts lors de l'étude des propriétés biologiques des plantes, parmi lesquels nous pouvons citer l'aspirine, extraite de l'écorce de saule, la morphine du pavot ou le taxol de l'écorce d'if. Depuis plusieurs décennies, un vaste programme d'évaluation des organismes marins a été lancé afin de découvrir de nouvelles substances antitumorales naturelles actives. Le dolabélide C, objet de notre étude a été découvert dans ce cadre. Ce polycétide présente une cytotoxicité intéressante envers plusieurs lignes de cellules cancéreuses (*Schéma VIII-1*).



dolabélide C

Schéma VIII-1 – Structure du dolabélide C.

Afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces molécules, le développement de voies de synthèse chimique s'est petit à petit révélé nécessaire pour pallier leur faible abondance dans la nature. La synthèse organique permet également d'accéder à un grand nombre d'analogues dont les propriétés peuvent se montrer meilleures que celles de la molécule originale.

Nous nous intéresserons, dans cette dernière partie du manuscrit, à la synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide. (*Schéma VIII-1*)

Dans un premier temps, nous présenterons les principales caractéristiques du dolabélide C et nous décrirons les synthèses existantes du fragment C16-C30. Nous exposerons ensuite les différentes approches que nous avons suivies pour mener à bien la synthèse de ce fragment.

I. Présentation des dolabélides

A. Généralités sur la famille des dolabélides

Dans le but de découvrir de nouveaux agents antitumoraux, un vaste programme d'évaluation systématique des organismes marins a permis d'isoler en 1965 les dolastatines, peptides ou cyclopeptides, issus d'une limace de mer de la famille des aplysies : la *Dolabella auricularia* (**Schéma VIII-2**).²⁷⁴ Cette espèce sous-marine est un mollusque mesurant environ dix centimètres, vivant dans la mer du Japon et dans l'océan indien.



Schéma VIII-2 - *Dolabella auricularia*.

Cette étude a permis d'isoler plusieurs macromolécules comme les dolastatines 10 et 15 (**Schéma VIII-3**). Les CI_{50} de ces oligopeptides vis-à-vis de cellules cancéreuses sont inférieures au nanomolaire et leur mode d'action, semblable à celui du taxol, consiste en l'inhibition de la polymérisation de la tubuline.

²⁷⁴ Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Fujii, Y.; Kizu, H.; Boyd, M. R.; Boettner, F. E.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J.-C.; Michel, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9151.

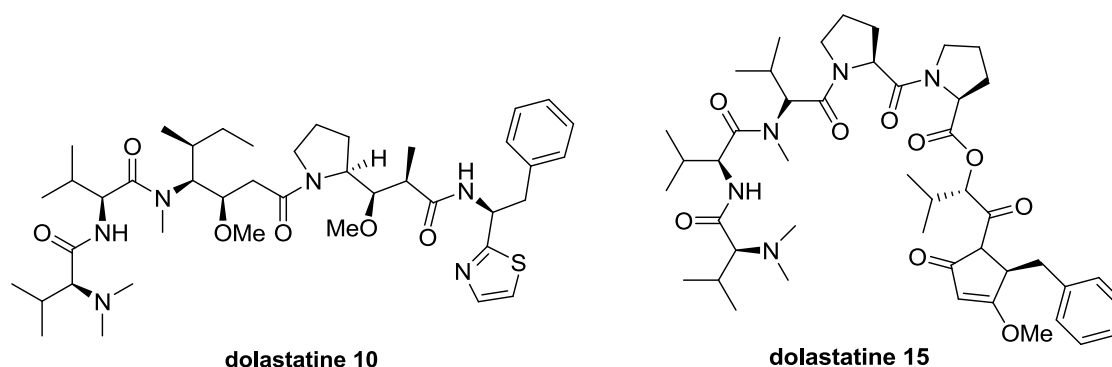


Schéma VIII-3 – Structures des dolastatines 10 et 15.

En 1995, une nouvelle famille de macrolides a été extraite du *Dolabella auricularia* provenant des eaux japonaises : les dolabélides. Deux macrolactones à 22 chaînons, les dolabélides A et B ont tout d'abord été identifiés.²⁷⁵ Puis, en 1997, les dolabélides C et D, macrolides à 24 chaînons ont à leur tour été isolés (Schéma VIII-4).²⁷⁶

Ces macrocycles possèdent :

- onze centres stéréogènes dont huit sont porteurs d'une fonction **alcool** ou dérivée (rose) et trois **méthyles** (orange).
- deux doubles liaisons **trisubstituées** de géométrie (*E*) (vert).
- une fonction **lactone**.

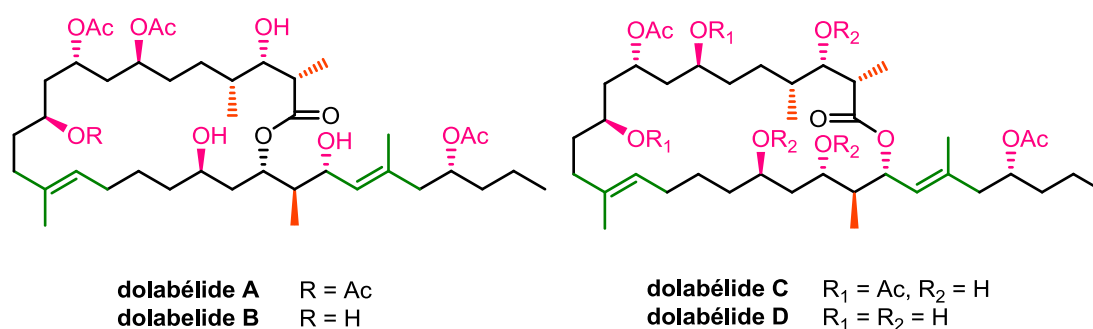


Schéma VIII-4 – Structures des dolabélides A-D.

²⁷⁵ Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7491.

²⁷⁶ Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 155.

Grâce à différentes techniques analytiques telles que la spectrométrie de masse haute résolution (HRFABMS), la RMN 1D (^1H et ^{13}C) et la RMN 2D (COSY, NOESY), l'équipe du professeur Yamada a pu déterminer la structure de ces macrocycles. La configuration absolue des alcools secondaires a été attribuée d'après l'étude des spectres RMN ^1H des deux esters des acides (*R*) et (*S*) méthoxyphénylacétiques (MPA).²⁷⁷

Les dolabélides A-D possèdent une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales HeLa-S₃, avec des CI₅₀ respectives de 6.3, 1.3, 1.9 et 1.5 μM . De plus, leur structure de macrocycle polyhydroxylé permet d'espérer une activité antibiotique intéressante.

La biodisponibilité des différents dolabélides est cependant très faible (**Tableau VIII-1**). Par exemple, seulement 99 mg de dolabélide C ont pu être isolés à partir de 138 kg – poids humide – de *Dolabella auricularia*.

	quantité de mollusque extraite (kg)	masse isolée (mg)	rendement d'extraction (%)	CI ₅₀ (μM)
dolabélide A	40	35.2	0.000088	6.3
dolabélide B	40	9.6	0.000024	1.3
dolabélide C	138	99.0	0.000072	1.9
dolabélide D	175	2.7	0.000015	1.5

Tableau VIII-1 – Isolement et propriétés cytotoxiques des dolabélides vis-à-vis des cellules de type HeLa-S₃

La structure intéressante des dolabélides combinée à leur activité biologique prometteuse et leur biodisponibilité limitée ont conduit cinq groupes de recherche (Leighton,²⁷⁸ Prunet, Genêt,²⁷⁹ Keck,²⁸⁰ Hanson)²⁸¹ à s'intéresser à leurs synthèses.

²⁷⁷ (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. (b) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2370. (c) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092.

²⁷⁸ Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2796.

²⁷⁹ (a) Le Roux, R.; Desroy, N.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 429. (b) Roche, C.; Desroy, N.; Haddad, M.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3911.

²⁸⁰ Keck, G. E.; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4911.

²⁸¹ (a) Waetzig, J.D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 109. (b) Whitehead, A.; Waetzig, J.D.; Thomas, C. D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1421. (c) Hanson, P. R.; Chegondi, R.; Nguyen, J.; Thomas, C. D.; Waetzig, J. D.; Whitehead, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4358.

A ce jour, une synthèse totale du dolabélide D et une du dolabélide C ont été rapportées successivement par Leighton en 2006 et par Hanson en 2011.

B. Approches synthétiques des dolabélides

1. Analyses rétrosynthétiques et couplages des fragments

D'un point de vue rétrosynthétique, la stratégie des différents groupes repose sur un découpage des dolabélides en deux fragments de taille et de complexité similaires.

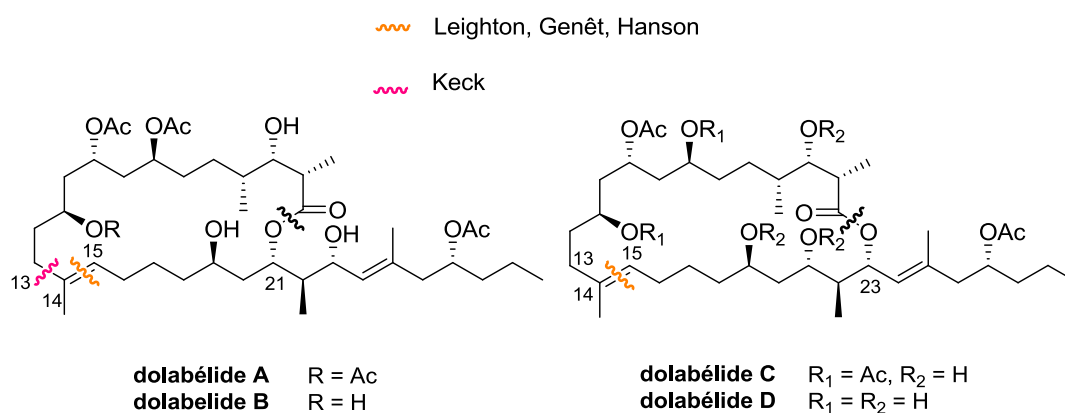


Schéma VIII-5 - Rétrosynthèses envisagées par les différents groupes.

Tous les groupes envisagent d'effectuer une estérification entre l'acide carboxylique en position C1 et l'hydroxyle porté par le carbone C21 ou C23 selon le dolabélide désiré. La plupart des groupes (Leighton, Genêt et Hanson) projettent de réaliser une métathèse cyclisante pour construire la double liaison trisubstituée C14-C15 (**Schéma VIII-5**).

La synthèse du groupe de Keck repose sur un découpage de la molécule entre deux fragments C1-C13 et C14-C30 qui pourraient être assemblés par un couplage de Suzuki entre un iodure vinylique et un boronate afin de former la liaison C13-C14.

Les multiples approches synthétiques sont résumées sur le **Schéma VIII-6**.

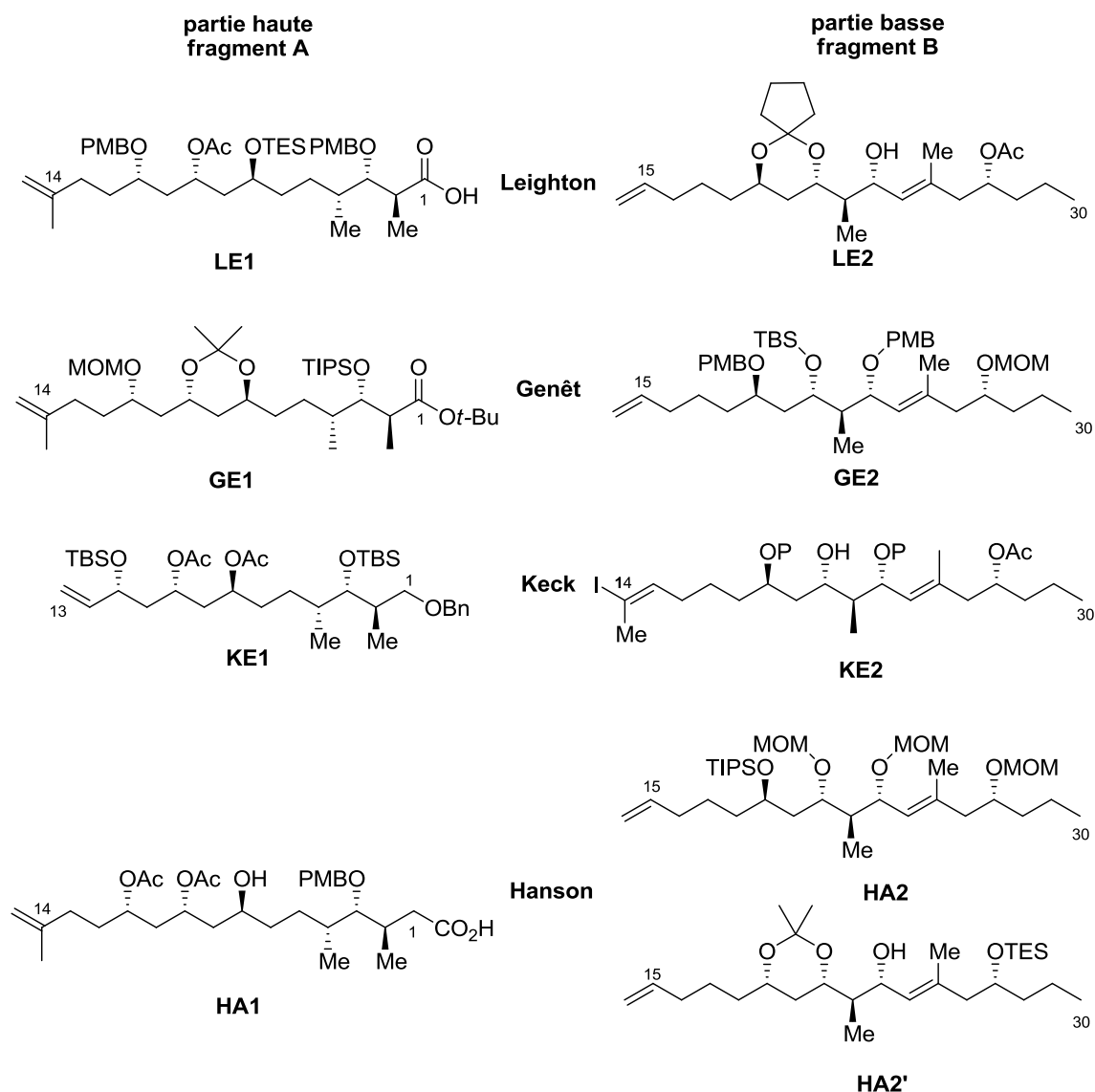


Schéma VIII-6 - Rétrosynthèses envisagées par les différents groupes.

Une importance assez inégale a été apportée aux groupes protecteurs utilisés, témoignant de la volonté ou non de coupler les deux fragments afin de finir la synthèse totale. Dans l'absolu, il est nécessaire d'utiliser au moins trois groupes protecteurs orthogonaux, un premier pour différencier l'alcool C23 qui va être engagé dans une étape d'estérification et deux autres pour différencier les alcools libres des alcools protégés par des acétates.

Après avoir publié en 2003 la synthèse du fragment C15-C30 et après avoir adapté les groupements protecteurs, Leighton a décrit la première synthèse du dolabélide D (*Schéma VIII-7*).²⁷⁴ Une estérification de Yamaguchi entre l'acide carboxylique **LE1** et l'alcool libre **LE2** a conduit à l'ester **LE3** avec un bon rendement de 74%. Une déprotection globale des différents groupements autres qu'acétates, suivie d'une réaction de métathèse cyclisante en présence de 25 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération **G-II** a permis d'obtenir le dolabélide D. Malgré le mauvais contrôle de la géométrie de la double liaison formée (*E/Z* ~1.3:1) et la grande quantité de produits secondaires obtenus, l'isomère de géométrie (*E*) a pu être isolé avec un rendement de 31%.

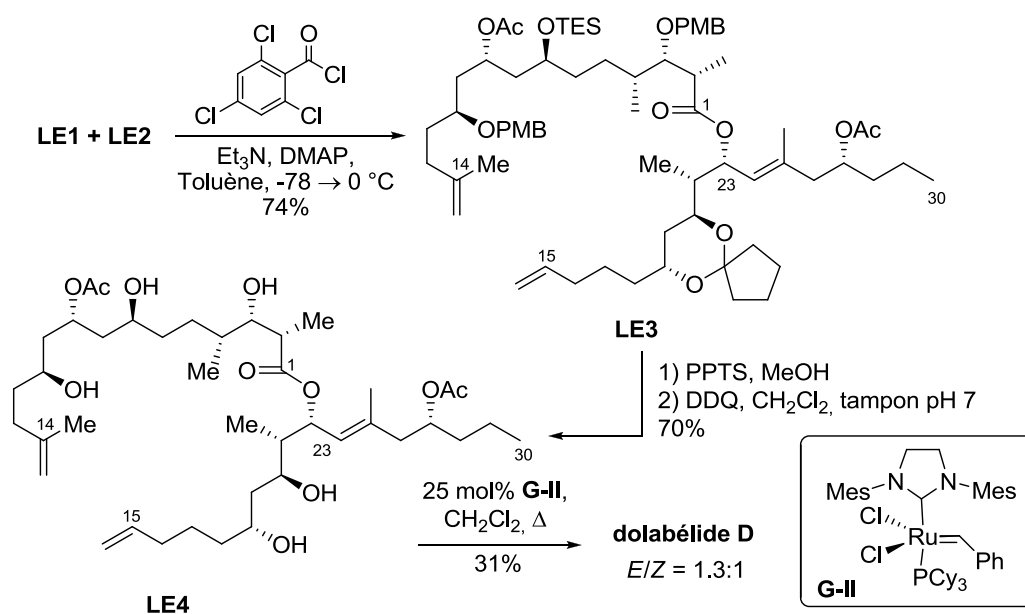


Schéma VIII-7 – Synthèse totale du dolabélide D par Leighton.

Très récemment, après avoir été contraint de modifier les groupements protecteurs du fragment C15-C30, Hanson a publié la première synthèse du dolabélide C (*Schéma VIII-8*).^{277c} La même stratégie synthétique et les mêmes conditions opératoires que celles développées par Leighton ont été suivies pour coupler les deux fragments. En augmentant l'échelle de la réaction de métathèse cyclisante, Hanson a néanmoins réussi à améliorer le rendement, sans pour autant favoriser la formation de l'isomère de configuration (*E*).

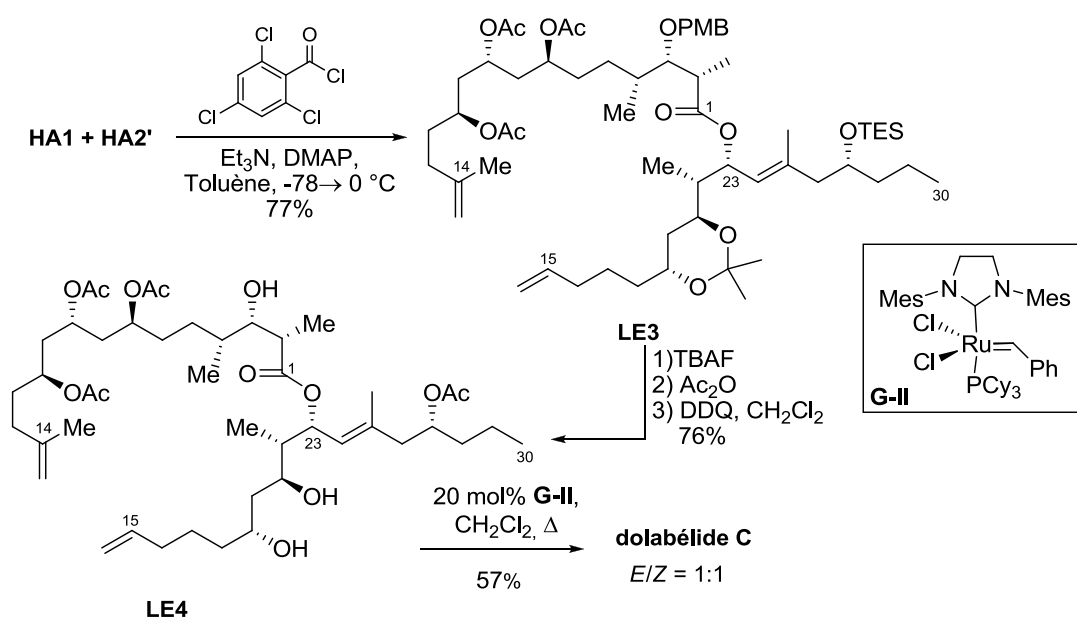


Schéma VIII-8 – Synthèse totale du dolabélide C par Hanson.

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons uniquement aux différentes stratégies envisagées pour la synthèse du fragment C15-C30, qui a fait l'objet de notre étude.

2. Analyses rétrosynthétiques du fragment C15-C30

La synthèse du fragment C15-C30 a été rapportée par trois équipes : celles de Leighton, Hanson et Genêt. Les trois rétrosynthèses présentent la même déconnection au niveau des carbones C23-C24 (*Schéma VIII-9*). De plus, ces trois synthèses utilisent toutes comme substrat le fragment **LE5**.

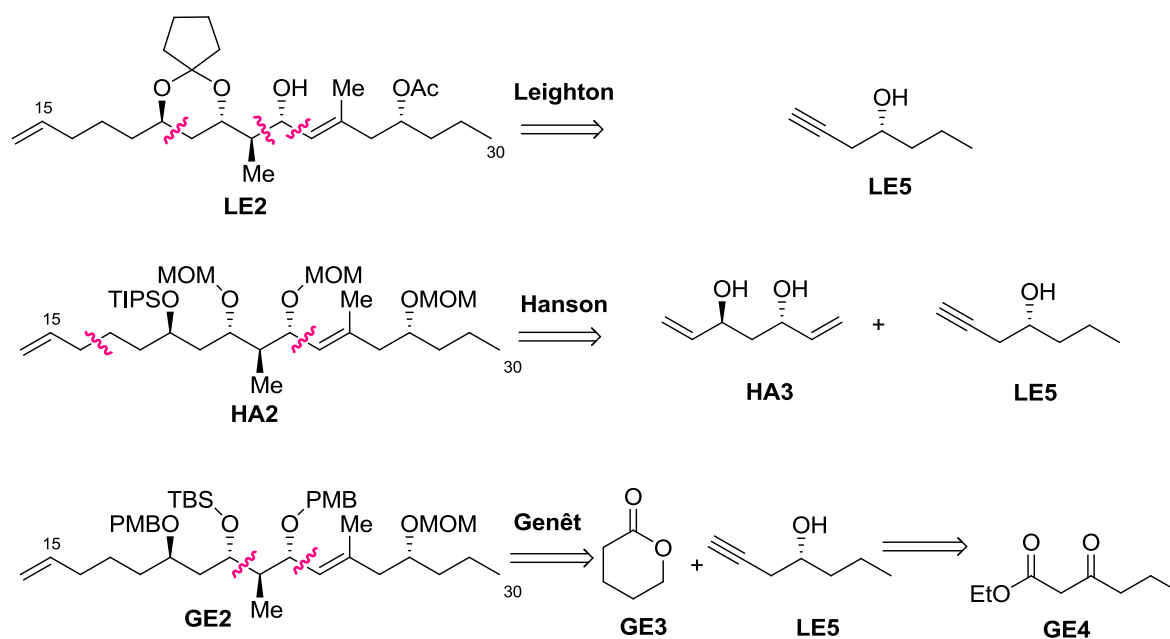


Schéma VIII-9 – Rétrosynthèses du fragment C15-C30.

3. Création des différents centres stéréogènes

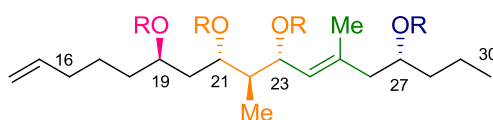
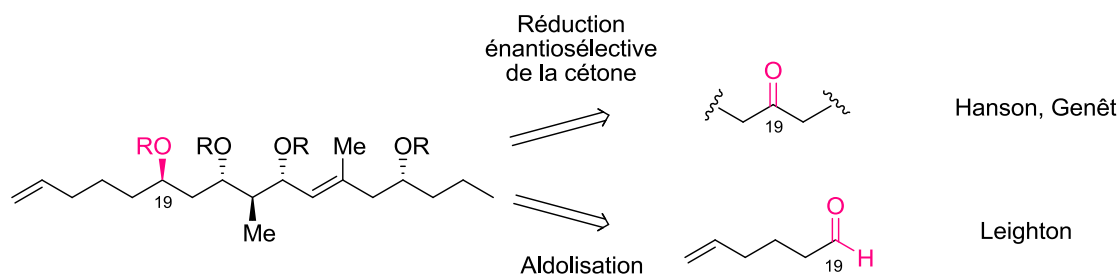


Schéma VIII-10 - Schéma général du fragment C16-C30 ou C15-C30.

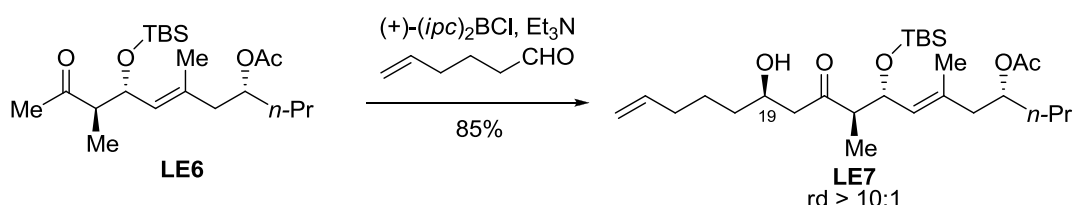
Au lieu de présenter linéairement chaque synthèse du fragment C15-C30 (*Schéma VIII-10*), nous comparerons les différentes stratégies envisagées pour accéder :

- au centre asymétrique C19.
- à la stéréotriade *anti-anti* C21-C22-C23.
- à la double liaison trisubstituée C24-C25.
- au centre asymétrique C27.

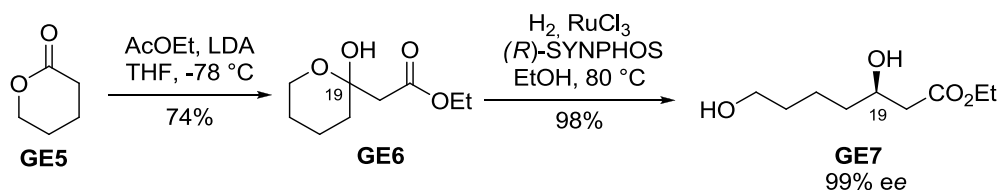
a) Installation du centre asymétrique C19

*Schéma VIII-11 – Mise en place du centre asymétrique C19.*

Leighton a envisagé de créer le centre stéréogène C19 en effectuant une aldolisation dans les conditions de Paterson avec le 5-hexénal.²⁸² L'aldol **LE7** a été obtenu avec un très bon rendement de 85% et une diastéréosélectivité supérieure à 10:1 (*Schéma VIII-12*).

*Schéma VIII-12 – Création du centre C19 par aldolisation.*

Pour installer le centre stéréogène C19, **Genêt** a choisi de suivre une méthode développée dans son laboratoire basée sur l'hydrogénation asymétrique des β -cétoesters catalysée par le ruthénium.²⁸³ L'alcool **GE7** a été ainsi synthétisé de façon énantio pure avec un excellent rendement de 98% (*Schéma VIII-13*).

*Schéma VIII-13 – Création du centre C19 par hydrogénation énantiosélective.*

²⁸² Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McCure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.

²⁸³ (a) Phansavath, P.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3903. (b) Labeuw, O.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, 15, 1899. (c) Labeuw, O.; Blanc, D.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2352.

Hanson a décidé d'utiliser comme précurseur le diol anti **HA3** où les centres C19 et C21 ont déjà été créés par réduction énantiosélective de la dicétone **HA4**. Notons que la préparation de ce composé nécessite néanmoins cinq étapes de synthèse (*Schéma VIII-14*).²⁸⁴

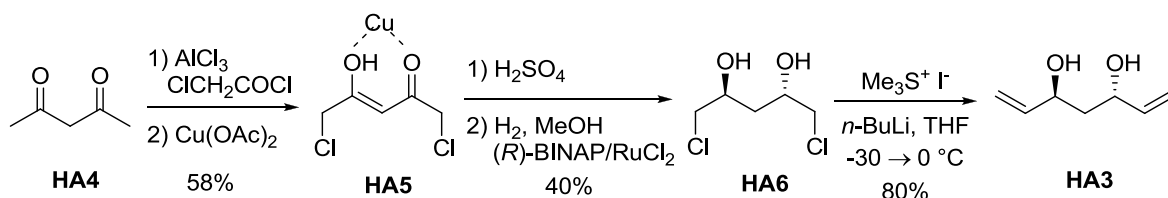


Schéma VIII-14 – Préparation du précurseur HA3.

b) Mise en place de la stéréotriade *anti-anti* C21-C22-C23

La stéréotriade *anti-anti* C21-C22-C23 constitue un des éléments principaux du fragment C15-C30 (*Schéma VIII-15*).

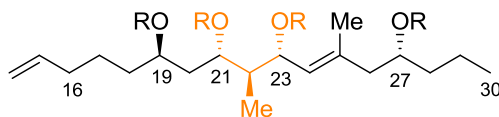


Schéma VIII-15 - Schéma général du fragment C16-C30 ou C15-C30.

Dans la synthèse de **Leighton**, l'installation de la stéréotriade *anti-anti* C21-C22-C23 a été effectuée en deux temps. Il a tout d'abord utilisé une méthode qu'il a développé, permettant de construire des diols 1,5-*syn*.²⁸⁵

La séquence débute par une réaction asymétrique d'alcoolyse de silane appliquée à l'alcool **LE5** en présence d'un catalyseur de cuivre (I) et du ligand chiral (*R,R*)-2,4-bisdiphénylphosphinopentane (BDPP) (*Schéma VIII-16*).

Obtenu avec un très bon rendement et sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rd = 4:1), le silane **LE8** a alors été engagé dans une réaction tandem

²⁸⁴ (a) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Powers J. P. *Organic Synthesis* **2004**, 10, 276. (b) Whitehead, A.; McReynolds, M. D.; Moore, J. D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3375.

²⁸⁵ Schmidt, D. R.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1190.

de silylformylation/crotylsilylation catalysée par un complexe de rhodium, suivie d'un traitement avec du méthyllithium. Le diol 1,5-*syn* **LE9** a été installé avec un bon rendement de 56% sur deux étapes et un rapport diastéréomérique de 4:1.

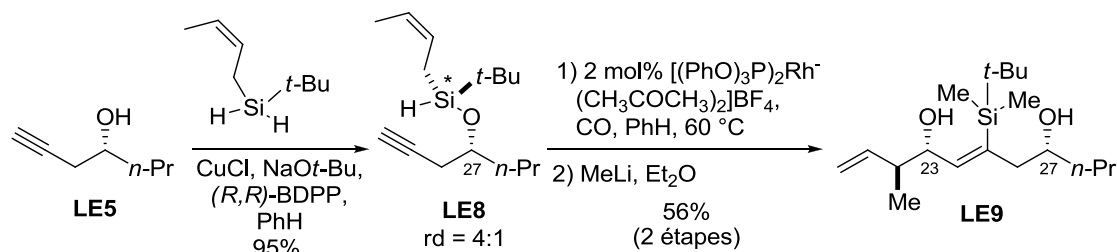


Schéma VIII-16 – Installation des centres C22 et C23 par Leighton grâce à une réaction tandem de silylformylation/crotylsilylation.

Grâce à un transfert stéréospécifique de la chiralité du silicium sur le carbone par une réaction tandem, il a été possible de créer en une seule étape un diol 1,5 *syn*, deux liaisons carbone-carbone et le motif vinylsilane qui sera utilisé en fin de synthèse.

Dans un second temps, une réduction d'Evans de la β -hydroxycétone **LE10** a permis d'introduire le centre C21 de manière *anti* par rapport au centre C19 avec un très bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (**Schéma VIII-17**).²⁸⁶

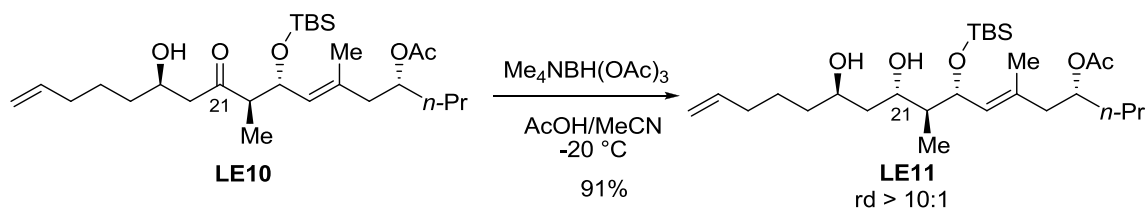


Schéma VIII-17 – Installation du centre C21 par Leighton grâce à une réduction d'Evans.

Genêt a lui choisi d'installer les centres C21, C22 et C23 séparément. Une hydrogénation énantiosélective du β -cétoester **GE8** a de nouveau été utilisée pour installer le centre stéréogène C21 avec un excellent rapport diastéréomérique et un bon rendement de 80%.

²⁸⁶ Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

Le centre C22 a été mis en place grâce à une alkylation diastéréosélective de type Frater-Seebach du β -hydroxyester **GE9** avec de l'iodométhane en présence de HMPT.²⁸⁷ L'ester **GE10** a été obtenu avec un rendement de 73% et un excès diastéréomérique supérieur à 95% (*Schéma VIII-18*).

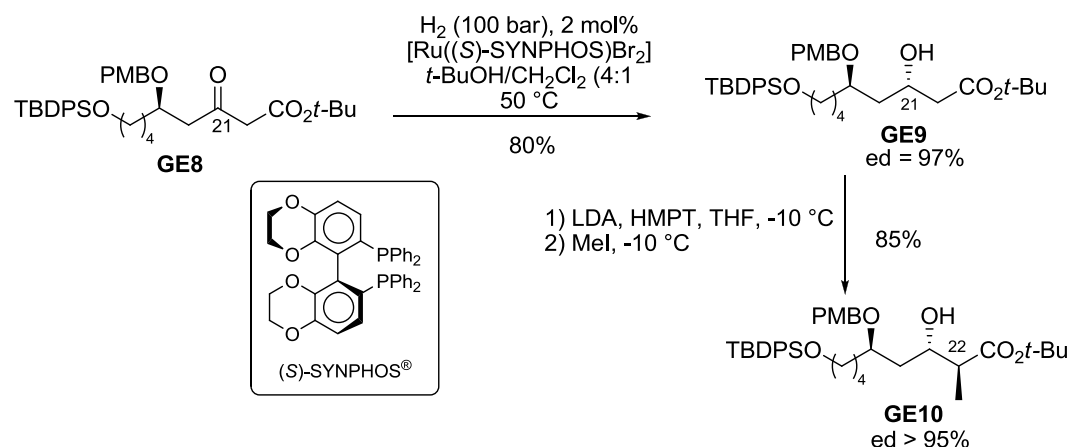


Schéma VIII-18 – Installation des centres C21 et C22 par Genêt grâce à une hydrogénation sélective et une alkylation de Frater-Seebach.

La même stratégie synthétique a été utilisée par **Hanson** et **Genêt** pour installer le centre stéréogène en C23 (*Schéma VIII-19*). Après un échange iode-lithium réalisé sur l'iodure vinylique **HA8** en présence de *tert*-butyllithium, l'organolithien a été additionné sur l'aldéhyde **HA7** ou **GE11** et a conduit à deux diastéréoisomères. Dans les deux cas, le mélange de ces deux composés a été oxydé avec du periodinane de Dess-Martin pour donner la cétone α,β -insaturée désirée.

Alors qu'**Hanson** choisit de réduire sélectivement l'énone dans des conditions de Suzuki²⁸⁸ pour générer l'alcool désiré **HA9** dans un rapport diastéréomérique 5:1, Genêt a préféré utiliser le L-sélectride qui permet d'obtenir l'alcool **GE12** sous la forme d'un seul diastéréoisomère.²⁸⁹ Les rendements obtenus sur les trois étapes sont très proches en considérant que l'alcool **GE12** a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

²⁸⁷ (a) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825. (b) Seebach, D.; Wasmuth, D. *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 197.

²⁸⁸ Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5419.

²⁸⁹ Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7159.

Dans le but d'éviter la séquence réactionnelle d'oxydation/réduction peu élégante, le groupe de Hanson a tenté d'améliorer la diastéréosélectivité de la réaction d'addition 1,2. Malheureusement, leurs efforts se sont révélés infructueux.

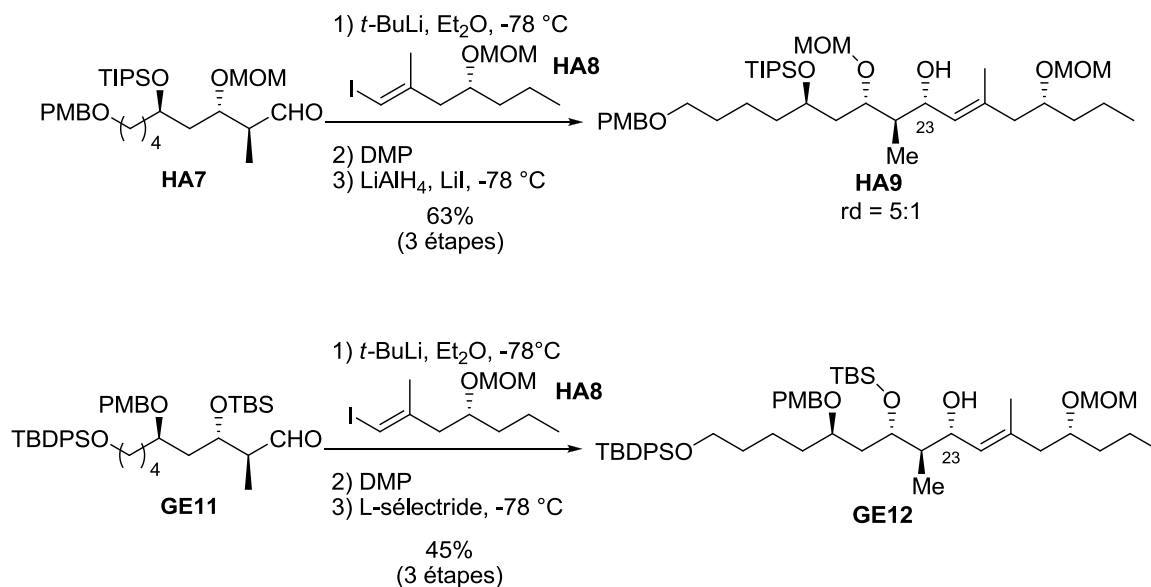


Schéma VIII-19 – Création du centre stéréogène C23 par Hanson et Genêt.

Alors que **Leighton** a fait intervenir une épingle de silicium pour installer les différents centres stéréogènes, **Hanson** a utilisé une épingle de phosphore pour mettre en place le méthyle en C22 (*Schéma VIII-20*).

Une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2'$ régio- et diastéréosélective d'un cuprate, suivie d'une méthylation du phosphate intermédiaire et de sa réduction, ont conduit à un unique diastéréoisomère **HA11**.

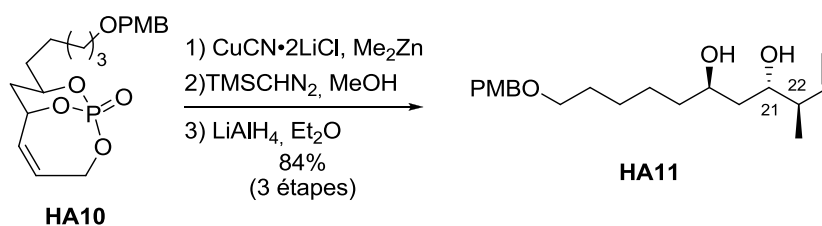


Schéma VIII-20 – Installation du méthyle en C22 par Hanson.

c) Introduction de la double liaison trisubstituée C24-C25

Tandis que **Genêt et Hanson** ont opté pour une séquence de carbométallation/couplage croisé, **Leighton** a développé une stratégie originale pour mettre en place la double liaison trisubstituée C24-C25 (*Schéma VIII-21*).

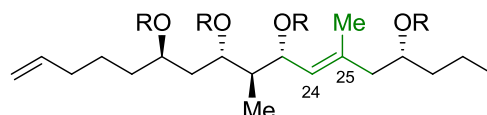


Schéma VIII-21 – Mise en place de la double liaison trisubstituée C24-C25.

Un traitement de l'alcool allylique **LE9** avec le *n*-butyllithium en présence de bromure de cuivre conduit à une migration 1,4 de Brook. L'anion vinylique ainsi formé est piégé par l'iodométhane présent dans le milieu permettant d'installer la double liaison trisubstituée de géométrie (*E*) de manière complètement contrôlée (*Schéma VIII-22*).

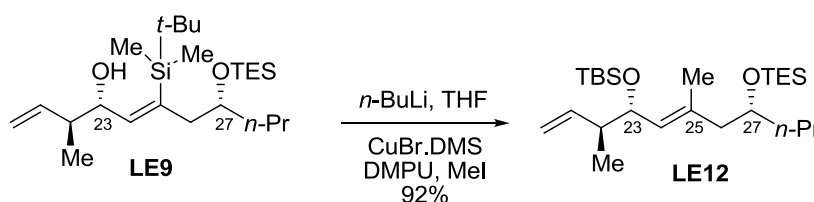


Schéma VIII-22 – Formation de la double liaison trisubstituée grâce à un réarrangement de Brook.

Une carboalumination de Negishi catalysée au zirconium sur l'hydroxyalcyne **LE5** est envisagée à la fois par **Hanson** et **Genêt** pour préparer l'iodure vinylique **HA12** de géométrie (*E*) (*Schéma VIII-23*).²⁹⁰ Hanson choisit d'appliquer une variante développée par Wipf, qui se révèle cependant moins efficace que les conditions originelles mises au point par Negishi.²⁹¹

²⁹⁰ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252; Yoshida, T.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985. (b) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

²⁹¹ Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068.

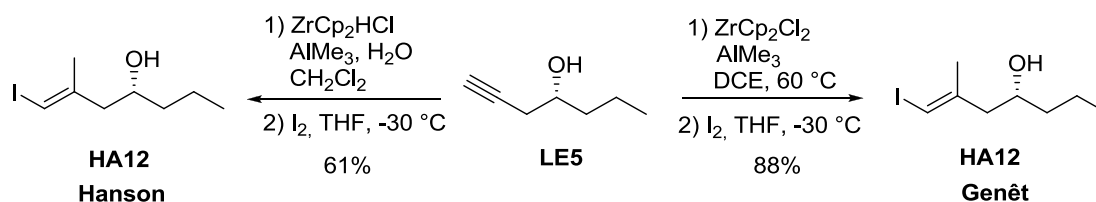


Schéma VIII-23 – Formation de la double liaison trisubstituée C24-C25 grâce à une réaction de Negishi.

d) Création du centre asymétrique C27

Dans toutes les synthèses, le centre asymétrique C27 est déjà présent sur le précurseur **LE5**. L'alcool énantiomériquement pur **LE5** a été préparé par Leighton et par Hanson à partir de la (*R*)-épichlorohydrine commerciale en seulement trois étapes avec un excellent rendement de 93% (**Schéma VIII-24**).²⁹² La synthèse du composé **LE5** proposée par Genêt nécessite deux fois plus d'étapes mais utilise un réactif de départ 400 fois moins coûteux que la (*R*)-épichlorohydrine.

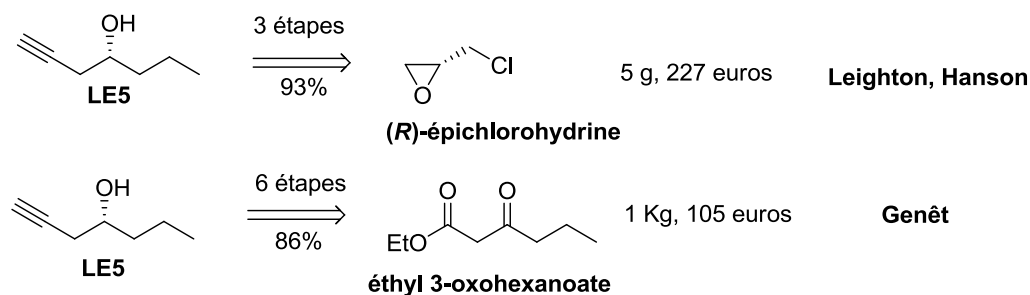


Schéma VIII-24 – Différentes stratégies de synthèse pour le composé **LE5**.

4. Bilan des différentes synthèses

En conclusion, la stratégie synthétique de Leighton est la plus courte car elle permet d'élaborer le fragment C15-C30 en seulement dix étapes (**Schéma VIII-25**). Le meilleur rendement global est quant à lui obtenu par Hanson.

²⁹² (a) Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 391. (b) Holub, N.; Neidhöfer, J.; Blechert, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1227.

Il est néanmoins primordial de noter que dans cette synthèse, les réactifs de départ sont des composés avancés possédant trois centres asymétriques contrôlés et nécessitant un nombre d'étapes non négligeable. Au contraire, Genêt porte un point d'honneur à utiliser des précurseurs achiraux peu coûteux, la δ -valérolactone et l'éthyl 3-oxohexanoate, ce qui explique le nombre d'étapes plus important de cette approche.

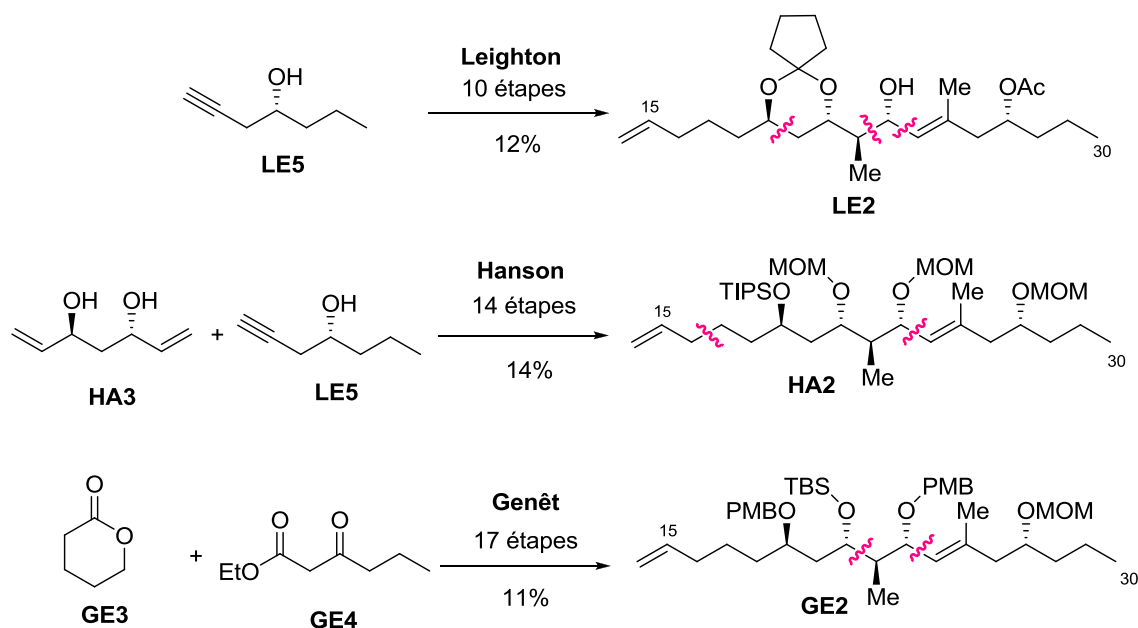


Schéma VIII-25 – Bilan des différentes synthèses du fragment C15-C30.

L'unique synthèse totale du dolabélide D a été accomplie en 2006 par le groupe de Leighton, en dix-sept étapes pour la plus longue séquence linéaire, depuis la méthacroléine avec un rendement global de 1.5%. Plus récemment, Hanson a rapporté la synthèse totale du dolabélide C en vingt-quatre étapes à partir du diol **HA3** avec un rendement global de 4.2%.

C. Précédents travaux effectués au laboratoire

1. Rétrosynthèse du dolabélide C

La synthèse totale du dolabélide C a été envisagée au laboratoire dans le but d'appliquer la méthode de construction de diols 1,3-*syn* fondée sur la réaction de type Evans-Prunet.²⁹³

Une synthèse convergente a été mise au point reposant sur le découpage en deux fragments d'égale importance et de complexité similaire : le fragment C1-C15 ("partie haute") et le fragment C16-C30 ("partie basse"). Il a été décidé de fonctionnaliser correctement les deux fragments en vue d'un assemblage par estérification (C1-OH23), suivie d'une macrocyclisation par un couplage de type Suzuki entre l'iodure vinylique en C15 et un boronate dérivé de l'iodure **AV2** en C16 (*Schéma VIII-26*). Notons que l'ordre dans lequel seront effectuées ces deux étapes clés pourrait être inversé et que cette rétrosynthèse permettrait également d'accéder aux dolabélides A et B par estérification entre l'acide en C1 et l'alcool OH21.

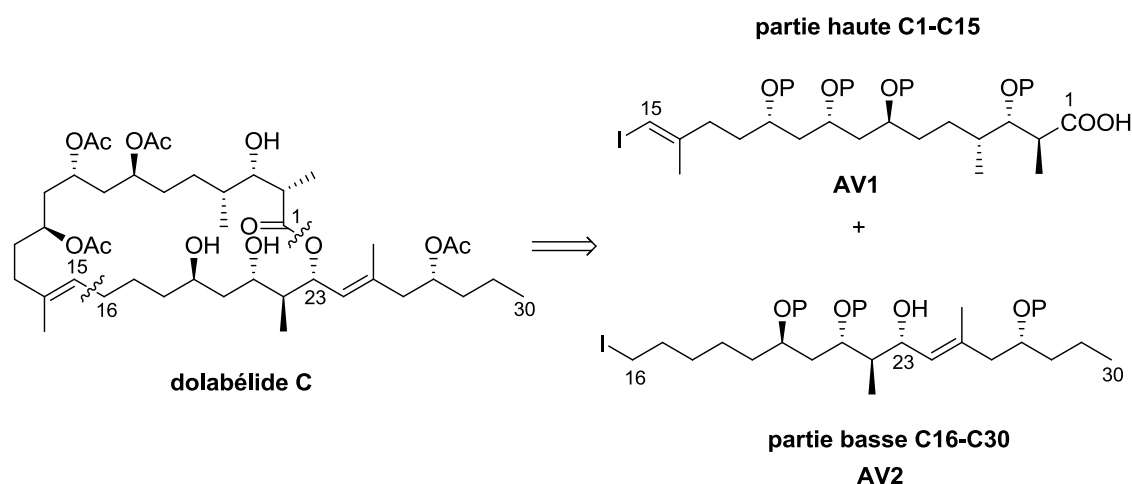


Schéma VIII-26 – Rétrosynthèse du dolabélide C.

Les travaux des docteurs Laurence Grimaud et Aurélie Vincent ont permis de synthétiser le fragment C1-C15²⁹⁴ et un intermédiaire avancé du fragment C16-C30.²⁹⁵

²⁹³ Gauchet-Prunet, J. A.; Evans D. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446.

2. Synthèse du fragment C1-C15

Après avoir étudié différentes stratégies de synthèse pour construire le fragment C1-C15, la partie haute du dolabélide C a été obtenue de manière convergente en dix-sept étapes pour la séquence linéaire la plus longue avec un rendement global de 11%.

A partir de l'époxyde optiquement pur **AV3** formé par un dédoublement cinétique de Jacobsen, l'aldéhyde **AV5** a été préparé en quatre étapes avec un rendement de 63% (*Schéma VIII-27*).²⁹⁶ L'ouverture de l'époxyde **AV3** par le bromure de vinylmagnésium, suivie d'une métathèse croisée a permis d'obtenir l'ester α,β -insaturé **AV4** de configuration (*E*) avec un excellent rendement sur deux étapes. Le motif diol 1,3-*syn* en C9-C11 a été mis en place par une réaction d'addition 1,4-conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate sur une double liaison.

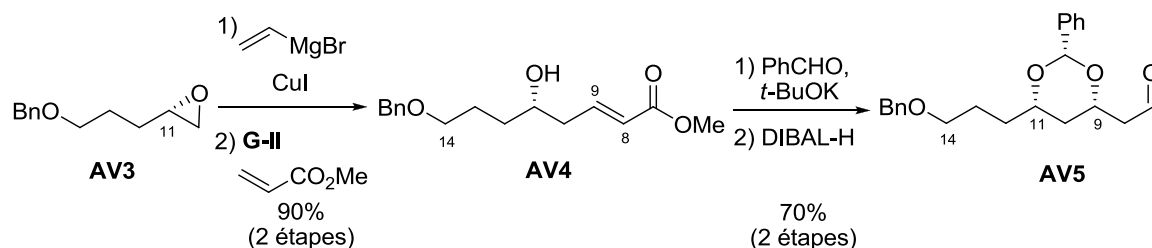


Schéma VIII-27 – Synthèse de l'aldéhyde AV5.

Une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama entre l'aldéhyde **AV5** et l'éther d'énol silylé **AV6** a permis de créer la liaison C6-C7 (*Schéma VIII-28*).²⁹⁷

Différentes étapes de fonctionnalisation ont été effectuées dans le but d'obtenir le fragment C1-C15. Une réduction de la fonction carbonyle en C5, suivie d'une désoxygénation de Barton Mc-Combie a fourni le carbone sp^3 correspondant.

²⁹⁴ Vincent, A.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269.

²⁹⁵ Grimaud, L.; de Mesmay, R.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 419.

²⁹⁶ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307.

²⁹⁷ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

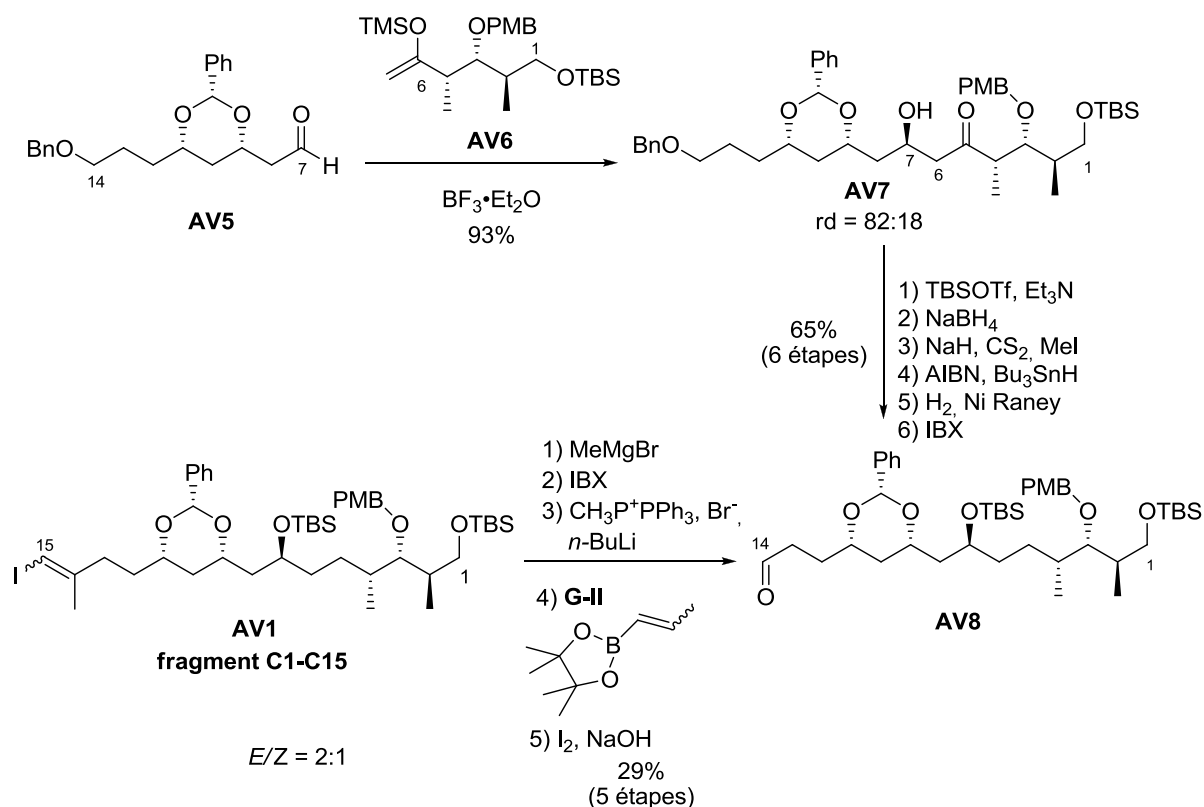


Schéma VIII-28 – Synthèse de la partie haute du dolabélide C.

Le dernier objectif de la synthèse de la partie haute consiste à installer un iodure vinylique en C14-C15. Le groupement benzyle en C14 a été tout d'abord déprotégé sélectivement en présence de Nickel de Raney.²⁹⁸ L'aldéhyde **AV8** obtenu par oxydation à l'IBX a été transformé en cétone méthylique, puis engagé dans une réaction de Wittig. Une métathèse croisée avec un boronate vinylique suivie par un échange bore-iodure a fourni l'iodure vinylique **AV1** sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques séparés par HPLC préparative.

3. Approche synthétique du fragment C16-30

Dans le même temps, une approche du fragment C16-C30 du dolabélide C a été développée au laboratoire. Plusieurs rétro synthèses ont été envisagées, mais malheureusement celles-ci se sont révélées infructueuses. Grâce aux enseignements tirés

²⁹⁸ Vincent, A.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4075.

de ces échecs, une nouvelle voie de synthèse présentée ci-dessous a pu être élaborée (**Schéma VIII-29**).

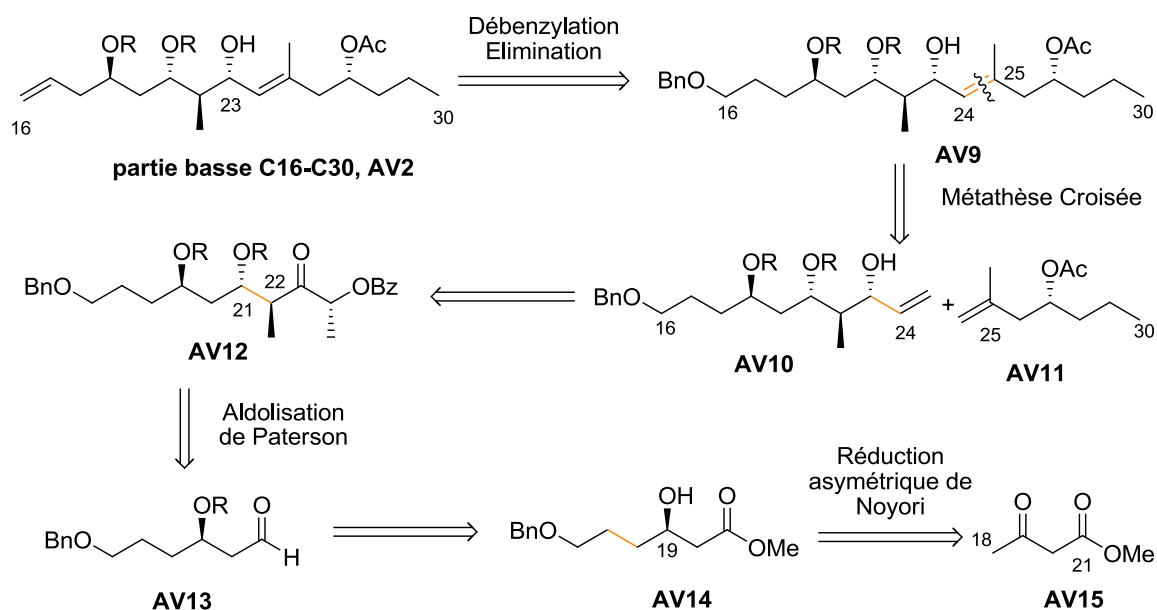


Schéma VIII-29 – Rétrosynthèse du fragment C16-C30.

Le fragment C16-C30 pourrait être préparé à partir du composé **AV9** après fonctionnalisation. Au cours de précédentes approches, il avait été décidé de construire la double liaison trisubstituée C24-C25 grâce à une réaction de Wittig ou une oléfination de Julia.

Cependant, une voie plus flexible impliquant une réaction de métathèse croisée permettrait de synthétiser facilement divers analogues en faisant varier le substrat **AV11**. Les centres en C21 et C22 seraient installés de manière contrôlée grâce à une aldolisation de Paterson.²⁹⁹ Une crotylation de Brown sur l'aldéhyde **AV13** avait également été envisagée lors d'une rétrosynthèse précédente pour mettre en place ces centres, cependant aucun produit de crotylation n'a jamais pu être obtenu.³⁰⁰ Une hydrogénation asymétrique de Noyori permettrait d'introduire le centre asymétrique en C19 en utilisant le β -cétoester correspondant qui pourrait être synthétisé à partir de l'acétoacétate de méthyle **AV15**.³⁰¹

²⁹⁹ Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 801.

³⁰⁰ Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570.

³⁰¹ Pour une revue sur la catalyse asymétrique développée par Noyori *et al*, voir : Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

La synthèse du fragment C16-C21 a débuté par iodation du 2-benzyloxyéthanol **AV16** (*Schéma VIII-30*). Le dianion lithié du composé **AV15** a été additionné sur l'iodure de 2-benzyloxyéthyle **AV17** pour donner le β -cétoester **AV18** qui a été alors engagé dans une réaction d'hydrogénation énantiosélective de Noyori en présence d'un catalyseur de ruthénium et du (*R*)-BINAP. Le β -hydroxyester **AV14** a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique et un très bon rendement de 93%. Une protection du groupement hydroxyle en C19 suivie d'une réduction de la fonction ester a fourni l'aldéhyde **AV19** avec un rendement de 88% sur deux étapes.

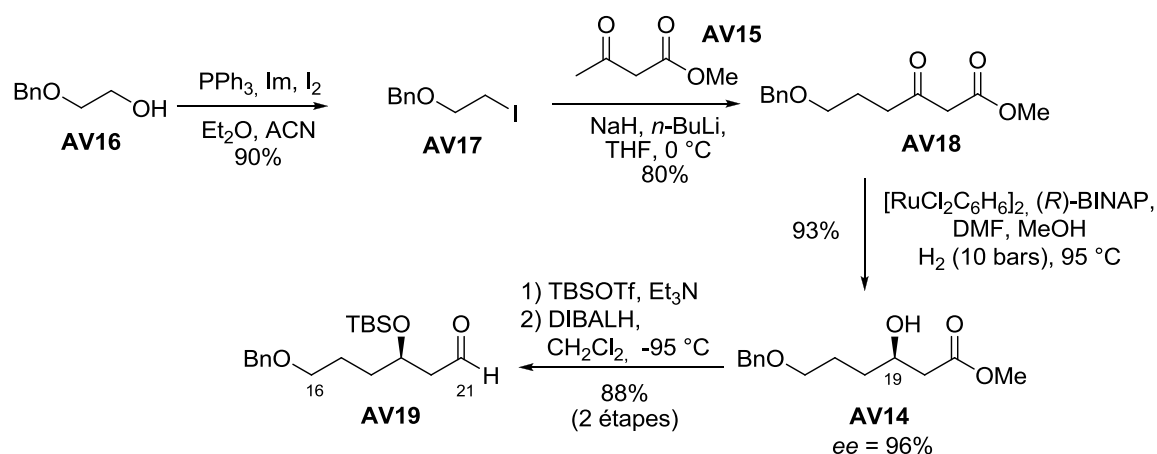


Schéma VIII-30 – Synthèse du fragment C16-C21.

Le fragment C16-C21 **AV19** a ainsi pu être synthétisé en quatre étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 66% et un excès énantiomérique de 96%.

L'aldéhyde **AV19** a alors été engagé dans une réaction d'aldolisation de Paterson en vue de mettre en place la stéréotriade C21-C22-C23 (*Schéma VIII-31*). L'énolate de bore de configuration (*E*) issu du traitement de l'éthylcétone **AV20** par le chlorure de dicyclohexylbore a été condensé sur l'aldéhyde **AV19**. Un traitement en milieu oxydant a conduit à la β -hydroxycétone **AV21** avec un rendement de 82% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La réduction simultanée des fonctions carbonyle et benzoate a fourni le diol **AV22**, qui a subi une coupure oxydante pour donner l'aldéhyde **AV23**.

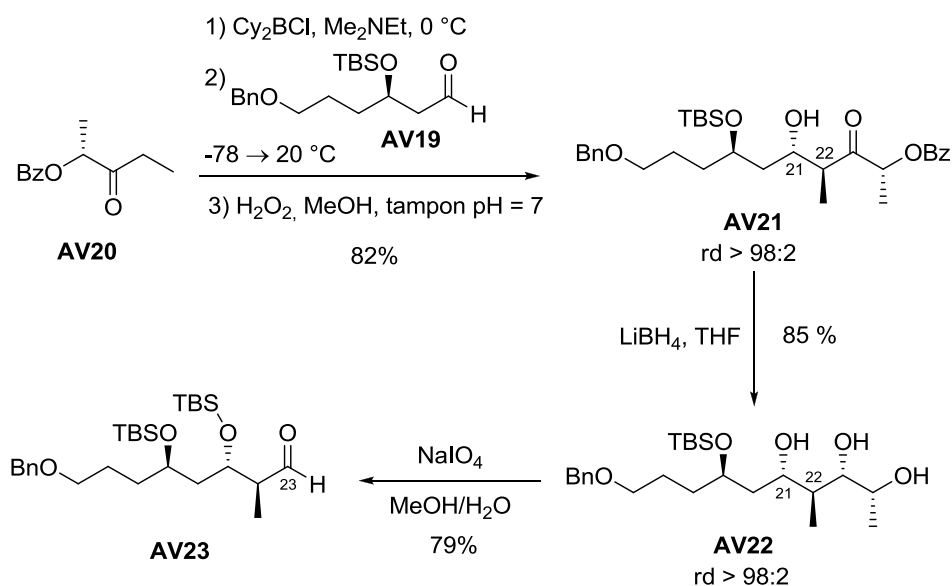


Schéma VIII-31 – Synthèse du fragment C16-C24.

La prochaine étape-clé consiste à aménager la double liaison C24-25 trisubstituée par réaction de métathèse croisée. Des essais ont préalablement été menés sur un substrat modèle par le docteur Mehdi Boumediene (*Schéma VIII-32*).

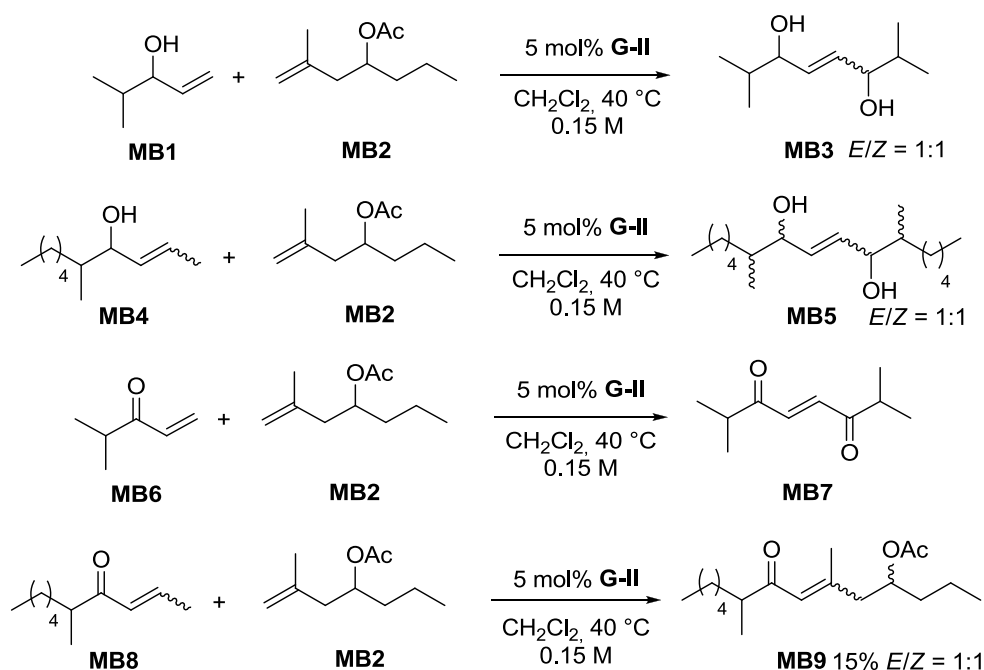


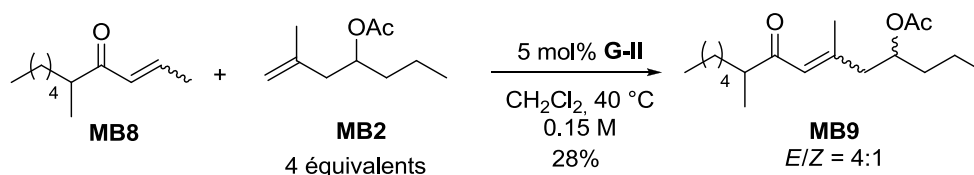
Schéma VIII-32 – Essais de métathèse croisée sur des composés modèles.

L'alcool allylique **MB1** a été choisi comme point de départ de l'optimisation car ce motif est présent sur le fragment C16-C30. Le composé racémique **MB1** a été mis en réaction avec l'oléfine α -méthyldisubstituée **MB2** en présence de 5 mol% de catalyseur **G-II**. Bien que l'alcool allylique **MB1** soit une oléfine de Type II, la vitesse de dimérisation est plus importante que la vitesse de réaction de métathèse croisée et seul le dimère **MB3** non désiré a pu être isolé. Le même type de dimérisation a été observé avec l'oléfine disubstituée **MB4**.³⁰²

Afin de diminuer la vitesse de dimérisation, l'énone dérivé de **MB1** a été engagée dans une réaction de métathèse croisée avec l'oléfine **MB2**. De nouveau, seul le produit de dimérisation de **MB6** a été obtenu. A notre grand plaisir, l'utilisation de la propényl cétone **MB8** a permis d'isoler 15% du produit de métathèse croisée **MB9**.

De plus, il est important de souligner que l'utilisation de quatre équivalents du partenaire de métathèse **MB2** a eu trois conséquences bénéfiques (*Schéma VIII-33*) :

- l'amélioration du rendement (28%).
- l'absence de formation du dimère.
- l'augmentation du rapport (*E/Z*) qui passe de 1:1 à 4:1



*Schéma VIII-33 – Utilisation de quatre équivalents de l'oléfine α -méthyldisubstituée **MB2**.*

Cette étude préliminaire a ainsi permis de déterminer que le groupe fonctionnel nécessaire pour la réaction de métathèse croisée était l'énone β -disubstituée. Au vue de ces résultats, nous avons donc décidé de synthétiser l'énone **AV24** (*Schéma VIII-34*).

³⁰² La classification des oléfines selon Grubbs sera détaillée dans la suite de ce chapitre.

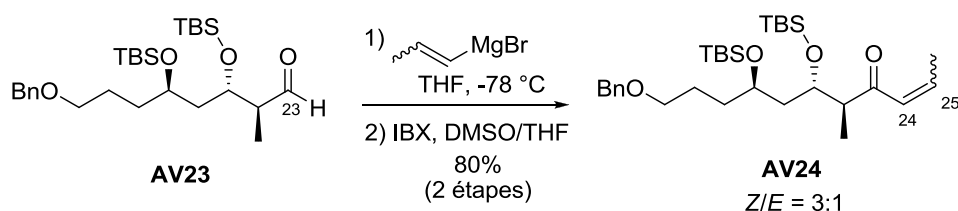
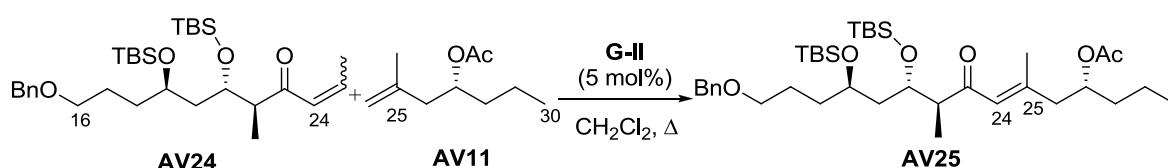


Schéma VIII-34 – Synthèse du fragment C16-C24.

Différents essais de métathèse croisée avec l'oléfine **AV11** ont été réalisés et sont résumés dans le *tableau VIII-3*.³⁰³



	Géométrie de liaison C24-C25	Concentration	Résultats
a	$Z/E = 3:1$	0.4 M	49 % AV25 ($E/Z = 4:1$) + AV24 (E) + AV11
b	Z	sans solvant	AV24 (E) + AV11 + dégradation
c	E	sans solvant	AV24 (E) + AV11 + dégradation
d	E	0.8 M	AV24 (E) + AV11 + dégradation

Tableau VIII-3 – Synthèse du fragment C16-C30 par métathèse croisée.

Le produit de métathèse croisée désiré **AV25** a été obtenu avec un rendement correct de 49% et un bon rapport des isomères géométriques (E/Z) égal à 4:1 (entrée **a**). A la fin de la réaction de métathèse, seul l'isomère de configuration (E) de l'oléfine de départ est récupéré. Cette observation peut s'expliquer par une isomérisation de l'énone de configuration (Z) en (E) en présence du catalyseur de Grubbs (entrée **b**). En outre, l'isomère de géométrie (E) ne semble pas réactif vis-à-vis de la métathèse (entrée **d**).

³⁰³ La préparation de l'oléfine **AV11** sera détaillée dans la suite du chapitre.

Ces résultats expérimentaux nous ont donc conduits à proposer une rétrosynthèse du fragment C16-C30 ne faisant intervenir que l'isomère de géométrie (Z) de l'énone **AV24**.

II. Première Voie de Synthèse du fragment C16-C21

A. Analyse rétrosynthétique du fragment C16-C30

Malgré quelques modifications, la nouvelle rétrosynthèse du fragment C16-C30 est très proche de celle précédemment proposée. La double liaison trisubstituée C24-C25 serait installée par une réaction de métathèse croisée entre l'énone de configuration (Z) **VIII-2** et l'oléfine **VIII-3** (Schéma VIII-35). La mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* pourrait être réalisée par une réaction de crotyltitanation de Duthaler, ce qui économiserait deux étapes de synthèse.³⁰⁴ Il est toujours prévu de mettre en place le centre C19 en utilisant une réduction asymétrique de Noyori.

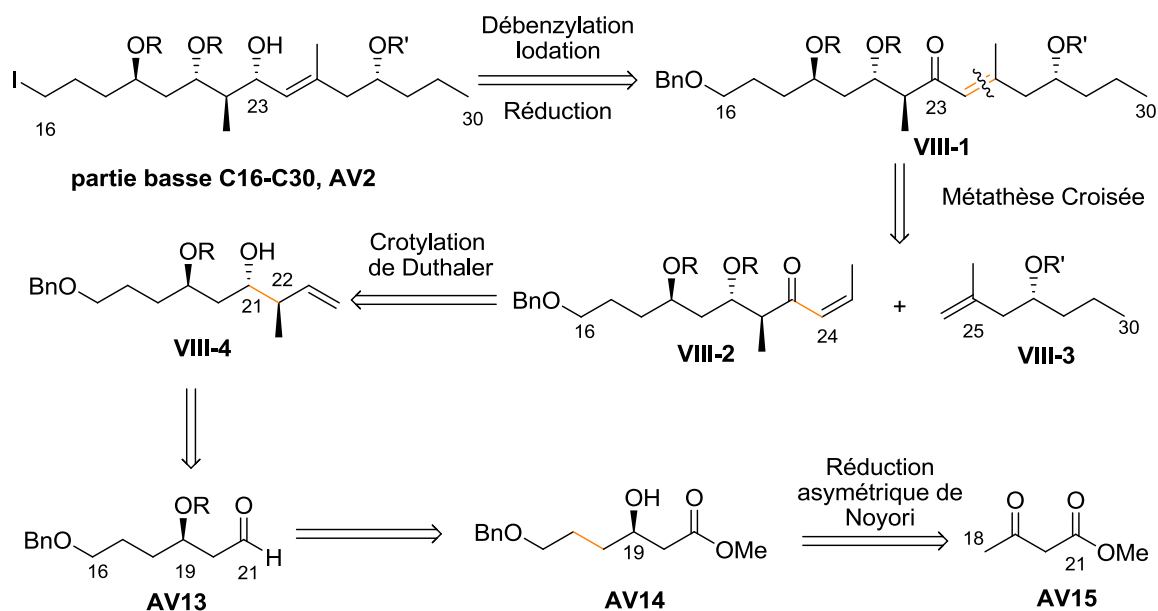


Schéma VIII-35 – Rétrosynthèse proposée pour le fragment C16-C30.

³⁰⁴ Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

Afin de différencier les alcools libres et les alcools protégés sous la forme d'un acétate sur le dolabélide C, le groupe R' doit nécessairement être différent du groupe protecteur R. L'ensemble de la synthèse va donc être réalisé en prenant le groupement R égale à TBS ou PMB.

Notons que les précédentes études ont démontré que le groupement TBS est compatible avec la réaction de métathèse croisée. Cependant, au contraire des groupes TBS, les groupements PMB présentent l'avantage d'être orthogonaux avec les groupements utilisés lors de la synthèse du fragment C1-C15 dans le but d'effectuer la synthèse totale du dolabélide C.

B. Synthèse du fragment C16-C21

Afin de synthétiser le fragment C16-C21, la même séquence réactionnelle que celle mise au point par le docteur Aurélie Vincent a été suivie. L'alcool de départ **AV16** a été synthétisé par nos soins par monoprotection de l'éthylène glycol par un groupement benzyle avec un rendement de 56%. Lors de l'étape d'iodation de l'alcool **AV16**, l'utilisation du THF à la place d'un mélange éther/acétonitrile a permis d'améliorer le rendement de 90% à 94%. La synthèse du fragment C16-C21 a été poursuivie par l'addition de l'énolate lithié de l'acétoacétate de méthyle commercial **AV15** sur l'iodure de 2-benzyloxyéthyle **AV17** pour conduire au β -cétoester **AV18** avec un bon rendement de 76% (*Schéma VIII-42*).

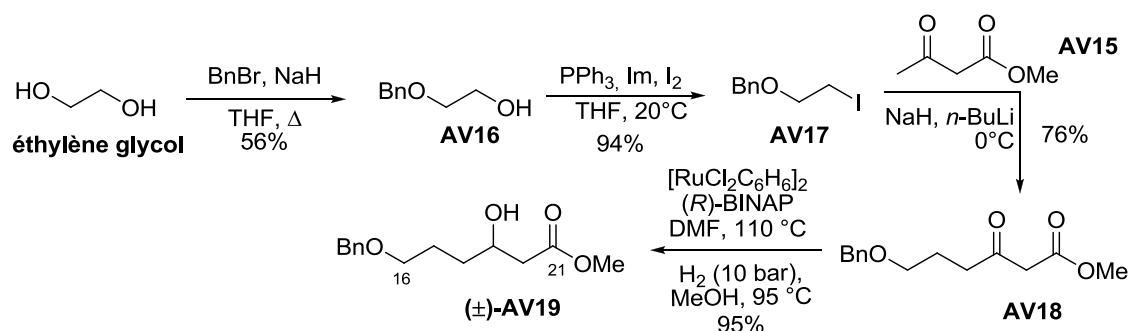


Schéma VIII-42 – Synthèse du fragment C16-C21.

Le β -cétoester **AV18** a été engagé dans une réaction d'hydrogénation en présence du catalyseur de Noyori et du (*R*)-BINAP pour fournir le β -hydroxyester **AV19** correspondant avec un rendement de 95%. Une mesure du pouvoir rotatoire et de l'excès énantiomérique par HPLC nous ont permis de déterminer que le composé **AV19** avait été obtenu de manière racémique. De nombreux essais ont été réalisés (variation du temps de préparation de catalyseur, variation de la pression d'hydrogène, charge de catalyseur) afin de rendre la réaction énantiosélective. Malheureusement, toutes les expériences menées ont conduit à l'obtention d'un mélange racémique. Soulignons cependant que l'appareil à hydrogénation était différent de celui utilisé par le docteur Aurélie Vincent. Ce changement de paramètre est certainement à l'origine de la perte d'énantiosélectivité de la réaction de réduction.

L'irreproductibilité de la réduction asymétrique de Noyori nous a donc contraints à changer de voie de synthèse.

III. Deuxième Voie de Synthèse du fragment C16-C30

A. Analyse rétrosynthétique

N'ayant pu reproduire les résultats préalablement obtenus, nous avons proposé de modifier les premières étapes de synthèse et d'utiliser un dédoublement cinétique de Jacobsen qui pourrait fournir l'époxyde **VIII-6**, précurseur de l'aldéhyde **VIII-5**. Le reste de la rétrosynthèse reste similaire à celle présentée précédemment (*Schéma VIII-43*).

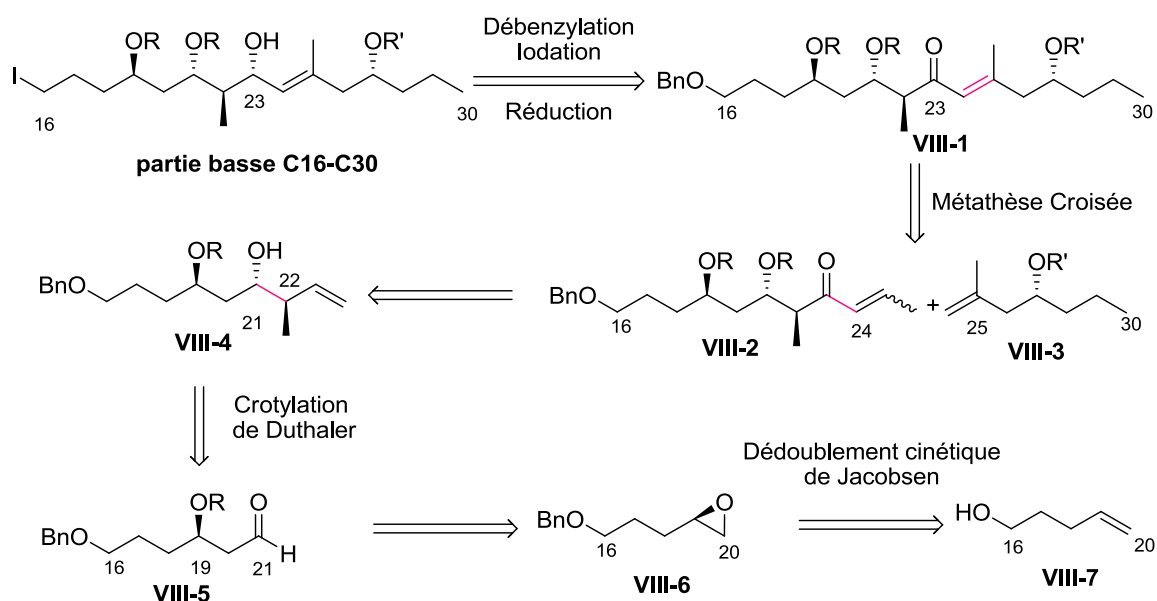


Schéma VIII-43 – Deuxième rétrosynthèse pour le fragment C16-C30.

De nouveau, la synthèse du fragment C16-C24 a été menée en parallèle sur une série de composés possédant un groupement protecteur PMB ou TBS sur les hydroxyles en C19 et C21 (R = TBS ou R = PMB).

B. Synthèse du fragment C16-C21

1. Dédoublement cinétique de Jacobsen

L'obtention de l'époxyde de départ **VIII-6** énantiomériquement pur repose donc sur un dédoublement cinétique de Jacobsen catalysé par un complexe chiral de cobalt **J.OAc** en présence d'eau (*Schéma VIII-44*).³⁰⁵ Souhaitant synthétiser l'époxyde **VIII-6** de configuration (*R*), nous allons exposer le principe de fonctionnement du catalyseur (*R,R*)-**J.OAc**. Dans ces conditions réactionnelles, seul l'un des énantiomères de l'époxyde racémique de départ **JA1** réagit pour donner le diol correspondant **JA2**. En choisissant correctement le complexe de cobalt, l'époxyde de configuration désirée est formé avec un excellent excès énantiomérique.³⁰⁶

³⁰⁵ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307.

³⁰⁶ Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, 277, 936. (b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421.

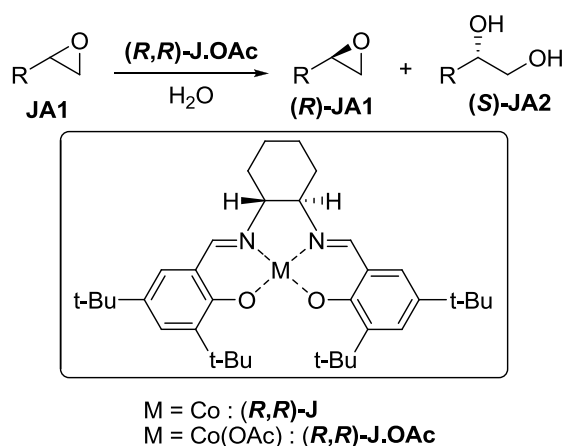


Schéma VIII-44 – Dédoublage cinétique de Jacobsen.

Typiquement, d'excellents excès énantiomériques peuvent être obtenus en utilisant un léger excès d'eau (0.55 équivalents) et 0.5 à 2 mol% de catalyseur par rapport à l'époxyside racémique de départ.

Cette méthode présente de nombreux avantages:

- la faible quantité de catalyseur nécessaire.
- le coût peu élevé du catalyseur.
- la disponibilité des catalyseurs sous ses deux formes énantiomériques (*R,R*) et (*S,S*).
- la possible réutilisation du catalyseur sans perte d'activité après plusieurs cycles.
- l'utilisation de l'eau comme seul additif.
- l'absence de solvant.

Pour rendre le complexe commercial de cobalt ($\text{M} = \text{Co}$ dans le schéma VIII-44) actif, il est nécessaire de l'oxyder à l'air en présence d'acide acétique pour former le complexe (*R,R*)-J.OAc :



Le mécanisme de la réaction de dédoublement cinétique est présenté sur le schéma VIII-45. La réaction est de second ordre par rapport au catalyseur, ce qui permet d'utiliser une faible charge de catalyseur. En effet, lors de l'étape cinétiquement déterminante

(ECD), deux molécules de catalyseur interviennent, une qui active l'électrophile (l'époxyde) et une qui active le nucléophile (l'eau).³⁰⁷

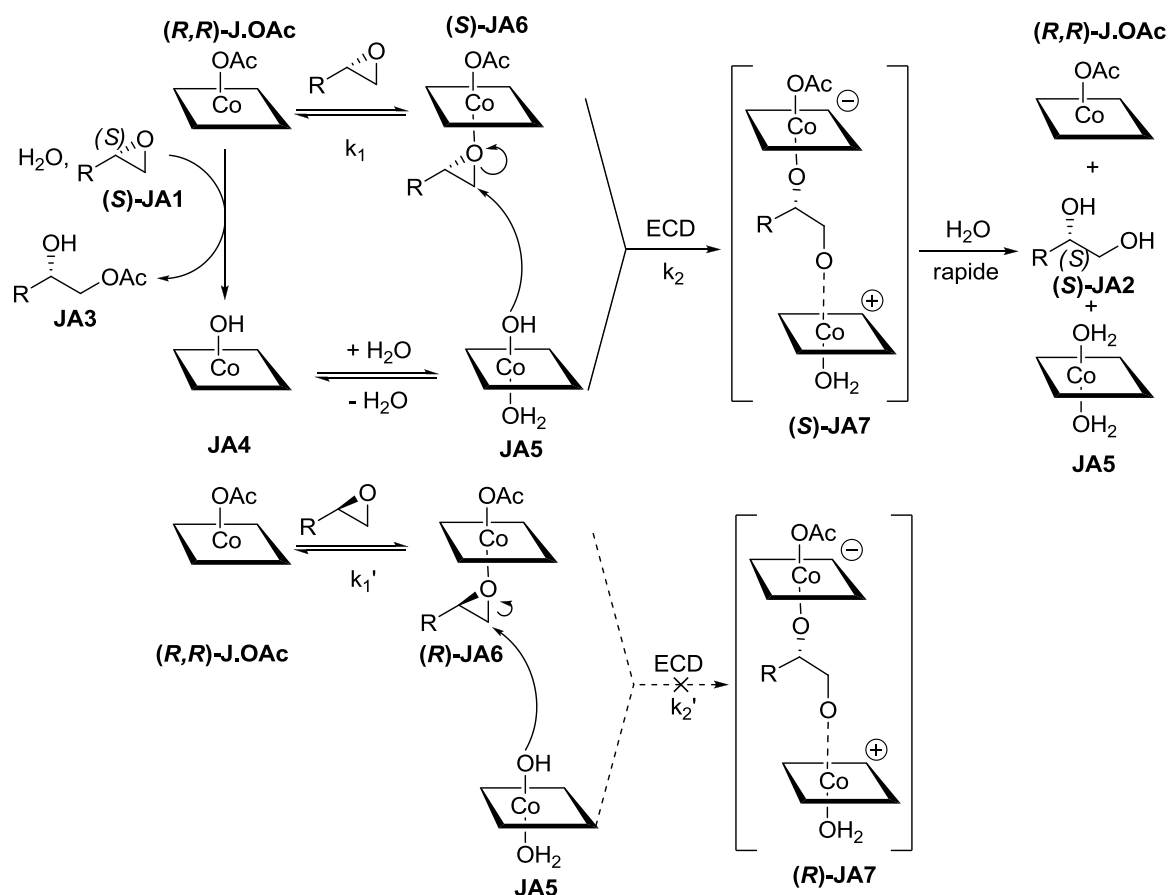


Schéma VIII-45 – Mécanisme de la réaction de dédoublement cinétique.

Le catalyseur est lié avec la même affinité aux deux énantiomères de l'époxyde ($k_1 \sim k_1'$). L'origine de l'énantiosélectivité de la réaction provient de l'attaque du complexe **JA5** sur l'intermédiaire **JA6** qui est d'une part, l'étape cinétiquement déterminante et d'autre part, sélective ($k_2 \gg k_2'$). Le complexe **(S)-JA7** est alors attaqué rapidement par l'eau, permettant de former le diol **(S)-JA3** et de régénérer le catalyseur actif **(R,R)-J.OAc** et l'espèce active **JA5**. Afin que la sélectivité du dédoublement soit bonne, il est nécessaire que le contre ion soit peu nucléophile. C'est pour cette raison que le complexe présentant un acétate comme contre ion **J.OAc** est généralement le plus utilisé.

³⁰⁷ Nielsen, L. P. C.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360.

2. Application au fragment C16-C21

La synthèse du fragment C16-C21 commence par celle de l'époxyde racémique (\pm)-**VIII-6** (*Schéma VIII-46*). Celui-ci a été formé après une benzylation et une époxydation du 4-pentèn-1-ol commercial **VIII-7**. L'époxyde optiquement pur **VIII-6** a été préparé à partir du composé racémique par un dédoublement cinétique de Jacobsen avec un excès énantiomérique supérieur à 98%, et un rendement théorique de 97% (qui correspond au pourcentage du rendement théorique maximum de 50%). Le diol **VIII-9** pourrait quant à lui être utilisé dans la synthèse du fragment C1-C15.

Le centre C19 a ainsi pu être installé de manière complètement contrôlé avec le même nombre d'étapes que pour la rétrosynthèse proposée précédemment.

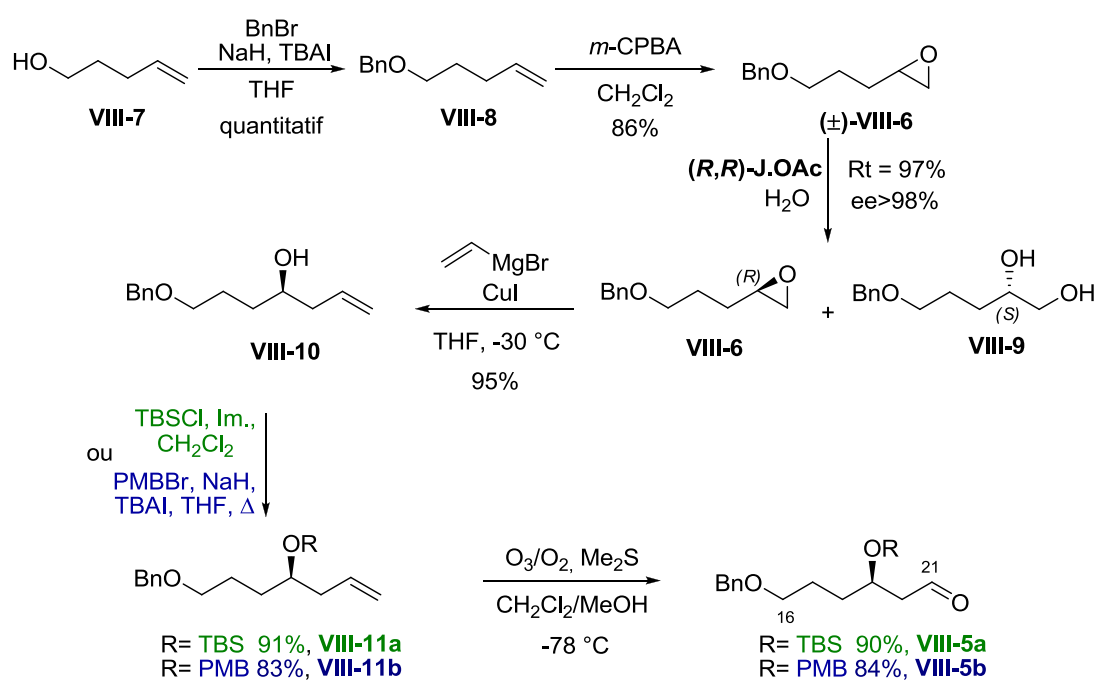


Schéma VIII-46 – Synthèse du fragment C16-C21.

Après ouverture de l'époxyde **VIII-6** avec du bromure de vinylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de CuI, la fonction alcool en C19 a été protégée sous la forme d'un TBS et d'un PMB avec des rendements respectifs de 91% et 83%.

Une ozonolyse de la double liaison terminale des composés **VIII-11a** et **VIII-11b** a permis d'obtenir les aldéhydes souhaités **VIII-5** avec de très bons rendements.

C. Synthèse du fragment C16-C24

Maintenant que nous avons atteint notre premier objectif qui consistait à synthétiser l'aldéhyde **VIII-5** de manière énantiosélective, notre prochain but est la mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti*. Dans cette optique, nous avons envisagé d'engager l'aldéhyde **VIII-5** dans une crotyltitanation énantiosélective développée par Duthaler (*Schéma VIII-47*).³⁰⁴

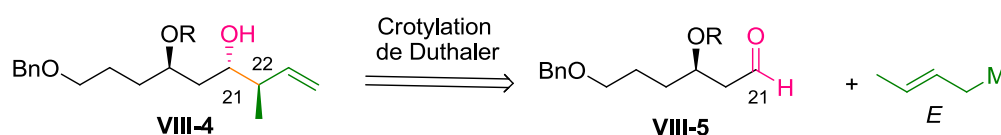


Schéma VIII-47 – Rétrosynthèse du composé VIII-4.

1. Crotyltitanation asymétrique de Duthaler

L'utilisation de crotylmétaux optiquement actifs permet la synthèse d'alcools homoallyliques énantiomériquement enrichis à partir d'aldéhydes.³⁰⁸ De nombreux métaux peuvent être utilisés pour réaliser ces réactions de crotylations énantiosélectives, comme par exemple le bore,³⁰⁹ l'étain,³¹⁰ le silicium³¹¹ ou le titane.³¹²

Rappelons qu'une précédente rétrosynthèse du fragment C16-C24 reposait sur une réaction de crotylation de Brown, mais qu'aucun produit de crotylation n'avait pu être obtenu.

³⁰⁸ Denmark, S. E.; Almstead, N. G. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim 2000, chapitre 10; Chemler, S. R.; Roush, W. R. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim 2000, chapitre 11.

³⁰⁹ (a) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570. (b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339.

³¹⁰ Keck, G. E.; Savin, K. A.; Cressman, E. N. K.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7889.

³¹¹ (a) Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293-1316; Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806. (c) Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Powelson, I. A.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 3811.

³¹² Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2204.

Faiblement toxique et naturellement abondant, le titane est un candidat de choix. Nous avons pour notre part opté pour l'utilisation de complexes allyliques optiquement actifs du titane de type cyclopentadiényldialcoxotitane (IV) développés par Duthaler. Les complexes de titane sont généralement stables à l'air, et peuvent aisément transmétaller les organomagnésiens (*Schéma VIII-48*). Le complexe crotylique **DU3** du titane est associé d'une part à un ligand bidentate optiquement actif dérivé de l'acide tartrique, le TADDOL de configuration (*R,R*) ou (*S,S*), et, d'autre part, à un cyclopentadiényle électro-donneur.³¹³

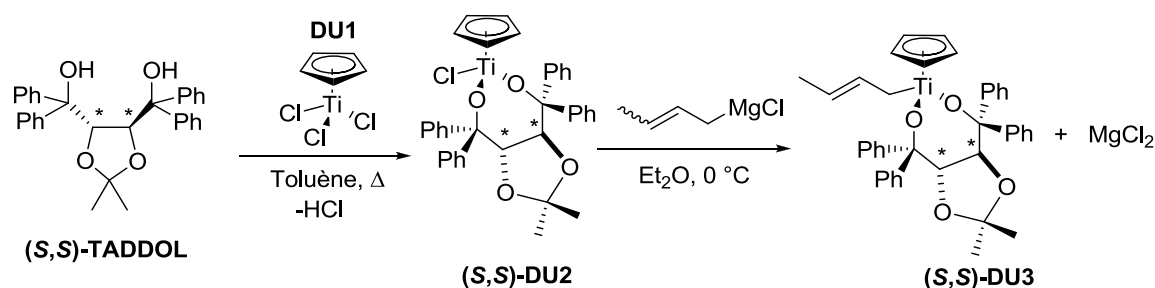


Schéma VIII-48 – Préparation du complexe allylique (S,S)-DU3.

Le (*S,S*)-TADDOL a, quant à lui, été synthétisé en deux étapes à partir du (*S,S*)-tartrate de diéthyle par protection du diol sous forme d'un acétal, puis par double addition de bromure de phénylmagnésium sur chacune des fonctions esters (*Schéma VIII-49*).³¹⁴

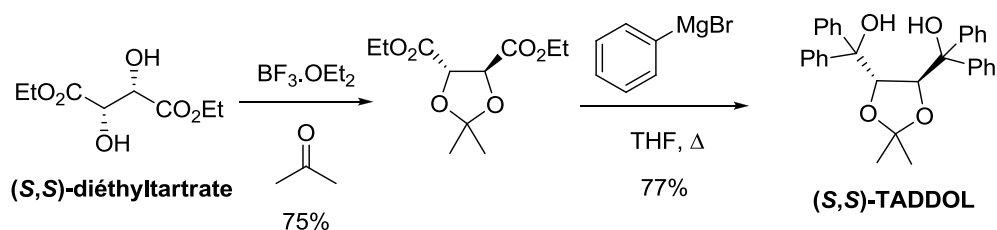


Schéma VIII-49 – Synthèse du (S,S)-TADDOL.

Lors de la formation du complexe crotylique **DU3**, un réarrangement métallotropique rapide conduit rapidement au crotyl métal de géométrie (*E*) (*Schéma VIII-50*).

³¹³ Pour une revue sur le TADDOL, voir : Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 20, 92.

³¹⁴ Beck, A. K.; Gysi, P.; Vecchia, L. L.; Seebach, D. *Organic Syntheses* **2004**, 10, 349.

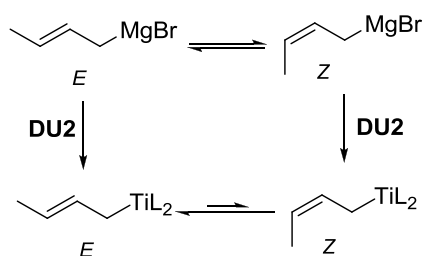


Schéma VIII-50 – Réarrangement métallotropique.

Les complexes allyliques de titane de type **DU3** réagissent avec des aldéhydes pour conduire aux alcools homoallyliques correspondants avec d'excellents excès énantiomériques (94-98%) (**Schéma VIII-51**). Le complexe **(R,R)-DU3** donne lieu à une addition nucléophile préférentielle sur la face *Si* des aldéhydes, alors que le complexe **(S,S)-DU3** procède par une attaque nucléophile préférentiellement sur la face *Re*, via un état de transition chaise à six centres **T1** de type Zimmermann-Traxler (**Schéma VIII-51**).

Dans le but de minimiser les interactions 1,3-diaxiales, un crotylmétal de géométrie (*E*) conduit exclusivement à un alcool homoallylique 2,3-*anti*.

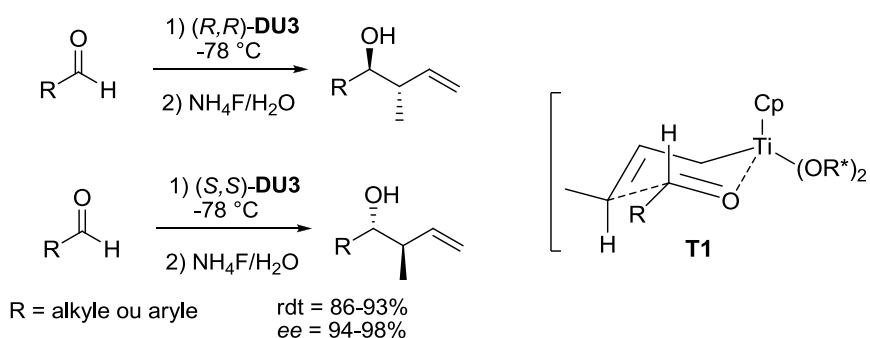


Schéma VIII-51 – Applications de la réaction de crotyltitanation de Duthaler.

2. Application à la synthèse du fragment C16-C24.

La réaction de crotylation de Duthaler a tout d'abord été testée sur l'hydrocinnamaldéhyde pour mettre au point des conditions réactionnelles satisfaisantes (**Schéma VIII-52**).

Il s'est révélé que la source commerciale du complexe **DU1**, la méthode de préparation du catalyseur (*S,S*)-**DU2** et surtout la durée de la réaction d'addition du magnésien sur le complexe (*S,S*)-**DU2** jouent un rôle déterminant sur le rendement de la réaction de crotylation. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant un complexe de titane **DU1** acheté chez Acros et en laissant réagir l'organomagnésien avec le complexe (*S,S*)-**DU2** vingt minutes et non deux voire trois heures comme rapporté dans différentes publications.^{304,315} Il a de plus été constaté qu'une préparation du catalyseur (*S,S*)-**DU2** par simple mélange du (*S,S*)-**TADDOL** et du complexe **DU1** au reflux du toluène était préférable à l'utilisation de la triéthylamine.

L'alcool homoallylique **VIII-12** a ainsi pu être synthétisé avec un très bon rendement de 84%. La mesure du pouvoir rotatoire en accord avec celui de la littérature nous laisse penser qu'un seul énantiomère s'est formé.³¹⁶

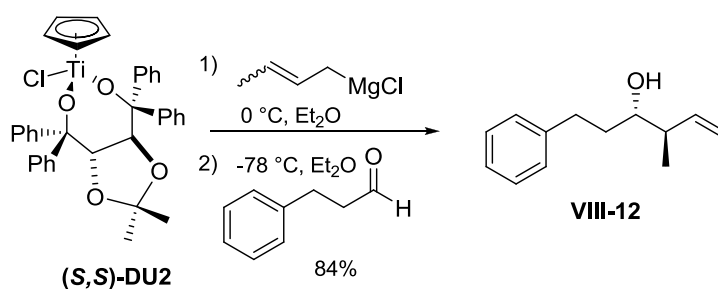


Schéma VIII-52 - Crotylation sur l'hydrocinnamaldéhyde.

Avec ces résultats prometteurs en main, les aldéhydes **VIII-5a** et **VIII-5b** ont été engagés dans une réaction de crotylation de Duthaler (*Schéma VIII-53*). L'alcool homoallylique désiré **VIII-4a** a été obtenu avec un très bon rendement de 88% et un rapport diastéréomérique supérieur à 95:5.

De manière plus inattendue, la réaction de crotylation avec l'aldéhyde **VIII-5b** a conduit à la formation de deux diastéréoisomères *anti*-**VIII-4b** et *syn*-**VIII-4b** avec un rendement global de 80%. Il semblerait donc que la présence du groupement PMB, groupe davantage chélatant que le groupe TBS modifie l'état de transition. Une réaction de crotylation effectuée dans les mêmes conditions mais avec un aldéhyde **VIII-5b**

³¹⁵ (a) Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4761. (b) Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1453.

³¹⁶ Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10160.

racémique a conduit à des produits dans un ratio 1:1 possédant les mêmes signaux RMN mais avec des intégrations différentes. La structure du diastéréoisomère minoritaire **syn-VIII-4b** a ainsi pu être identifiée avec certitude.

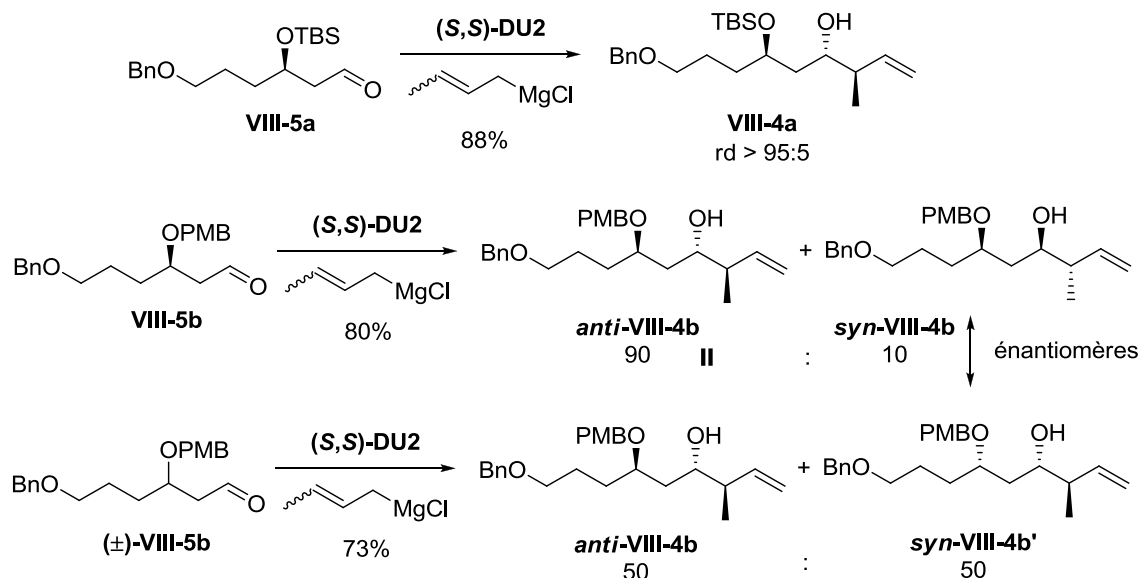


Schéma VIII-53 – Différence de réactivité des aldéhydes **VIII-5a** et **VIII-5b**.

Dans le but de s'assurer que les centres C19 et C21 se trouvent bien en *anti* les uns par rapport aux autres, le groupement TBS des produits *anti* et **syn-VIII-4a**, résultant de la crotylation de Duthaler sur l'aldéhyde (±)**VIII-5a** a été déprotégé en présence d'acide fluorhydrique dans l'acétonitrile de manière quantitative (**Schéma VIII-54**).³¹⁷ Les deux diastéréoisomères ont pu être séparés à cette étape.

Deux méthodes ont alors été utilisées pour déterminer la relation entre les alcools C19 et C21. La première a été appliquée aux produits **syn-VIII-13** et **anti-VIII-13**. Elle consiste à ajouter du méthanol deutérié dans du dichlorométhane deutérié, et de mesurer l'écart entre les signaux $\delta_{\text{OH}/\text{OH}}$ et $\delta_{\text{OH}/\text{OD}}$.³¹⁸ Dans le cas du composé **anti-VIII-13**, la valeur obtenue est faible (9 ppm), ce qui permet de déterminer que les centres C19 et 21 présentent la configuration souhaitée. Au contraire, on observe un déplacement plus important (17 ppm) dans le cas du composé **syn-VIII-13**.

³¹⁷ Les aldéhydes **VIII-5a** et **VIII-5b** racémiques ont été synthétisés à partir du β -hydroxyester (±)-**AV19** obtenu grâce à l'hydrogénation de Noyori.

³¹⁸ Anderson, C. E.; Britt, D. K.; Sangji, S.; O'Leary, D. J.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5721.

Afin d'être certain de la stéréochimie relative, le diol **syn-VIII-13** a été protégé sous la forme d'acétonide **VIII-14** en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'acide camphresulfonique (**Schéma VIII-54**). Les déplacements chimiques du carbone quaternaire et des deux groupements méthyles mesurés respectivement à 98.3, 33.0 et 19.7 ppm nous permettent de confirmer la relation *syn* entre les deux hydroxyles portés par les carbones C19 et C21.³¹⁹

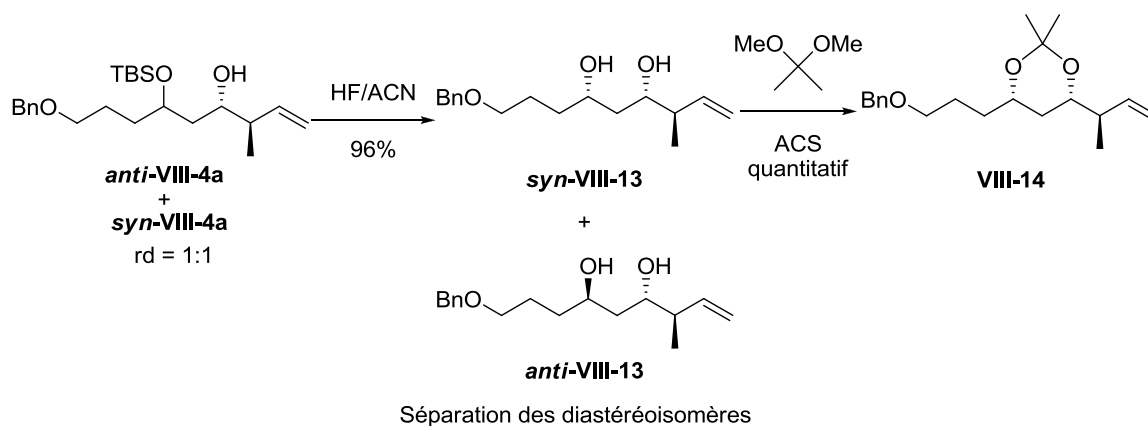


Schéma VIII-54 –Détermination de la stéréochimie des centres C19 et C21.

La synthèse se poursuit alors avec la protection de l'alcool libre en C21 en employant le même groupe protecteur qu'en C19 (**Schéma VIII-55**). Afin de maximiser les rendements de protection, il est préférable d'utiliser le triflate de TBS pour préparer le composé **VIII-15a** et d'effectuer la protection par le *para*-méthoxybenzyle en catalyse acide. Une ozonolyse réductrice sur la double liaison terminale est alors réalisée pour conduire aux aldéhydes **VIII-16a** et **VIII-16b** avec des rendements respectifs de 83% et 75% (**Schéma VIII-55**).

³¹⁹ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511.

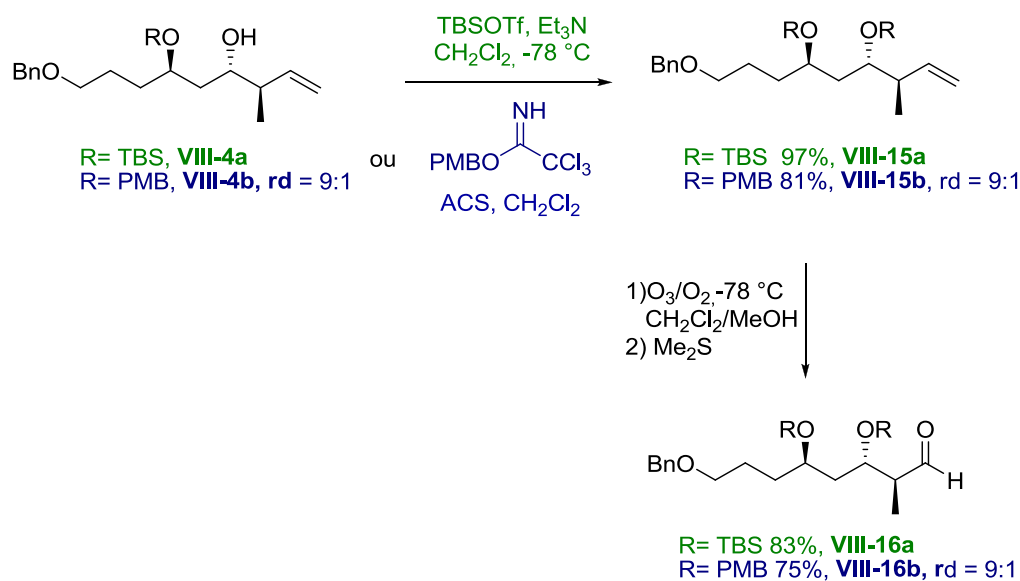


Schéma VIII-55 – Synthèse des aldéhydes VIII-16a et VIII-16b.

Afin d'optimiser le rendement de métathèse croisée, il a été décidé de synthétiser le fragment C16-C24 possédant une double liaison de géométrie (Z). Deux stratégies synthétiques ont été testées en vue de cet objectif.

3. Synthèse diastéréosélective de la double liaison C23-C24 de géométrie (Z)

a) Hydrogénation d'une triple liaison

Dans le but d'obtenir la double liaison C24-C25 de géométrie (Z), une première approche a consisté à synthétiser l'ynone **VIII-18b** puis à entreprendre une hydrogénation de la triple liaison. Un mélange des aldéhydes *syn* et *anti*-**VIII-16b** a été traité avec du bromure de propynylmagnésium pour conduire à l'alcool **VIII-17b** sous forme de quatre diastéréoisomères, qui a été oxydé en cétone *syn* et *anti*-**VIII-18b** en présence d'IBX avec un rendement de 60% sur deux étapes (Schéma VIII-56).³²⁰

³²⁰ Les aldéhydes **VIII-16a** et **VIII-16b** racémiques ont été synthétisés à partir du β -hydroxyester (\pm)-**AV19** obtenu grâce à l'hydrogénation de Noyori.

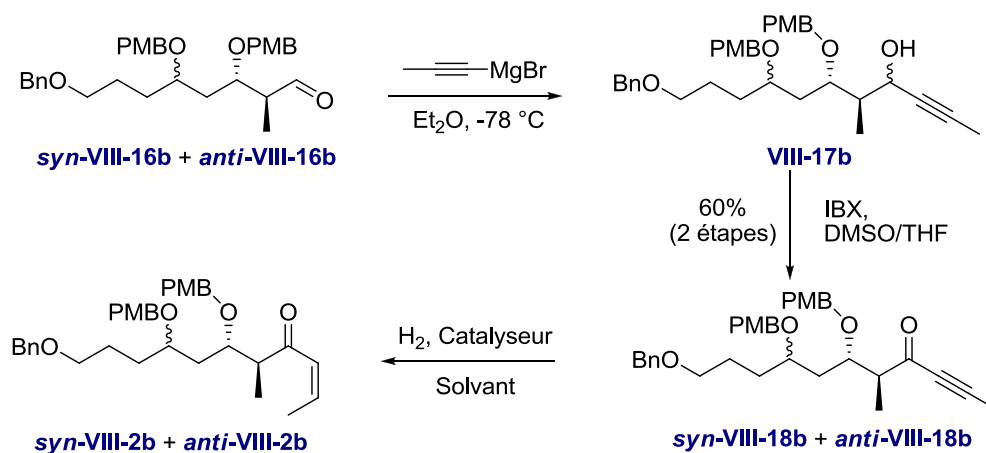


Schéma VIII-56 – Première Synthèse de l'énone **VIII-2b** de géométrie (*Z*).

La réaction d'hydrogénation de la triple liaison C24-C25 a pu être optimisée en faisant varier le catalyseur, le solvant et l'additif (**Tableau VIII-4**).

	Catalyseur	Solvant	Additif	Produit obtenu	Rdt	Z/E
a	Pd/CaCO ₃	AcOEt	Quinoléine		85%	-
b	Pd/BaSO ₄	Hexane	Quinoléine		-	-
c	Pd/BaSO ₄	Et ₂ O	Quinoléine		90%	4:1
d	Pd/BaSO ₄	Et ₂ O	Pyridine		78%	2:1
e	Pd/BaSO ₄	Et ₂ O	-		91%	3:2

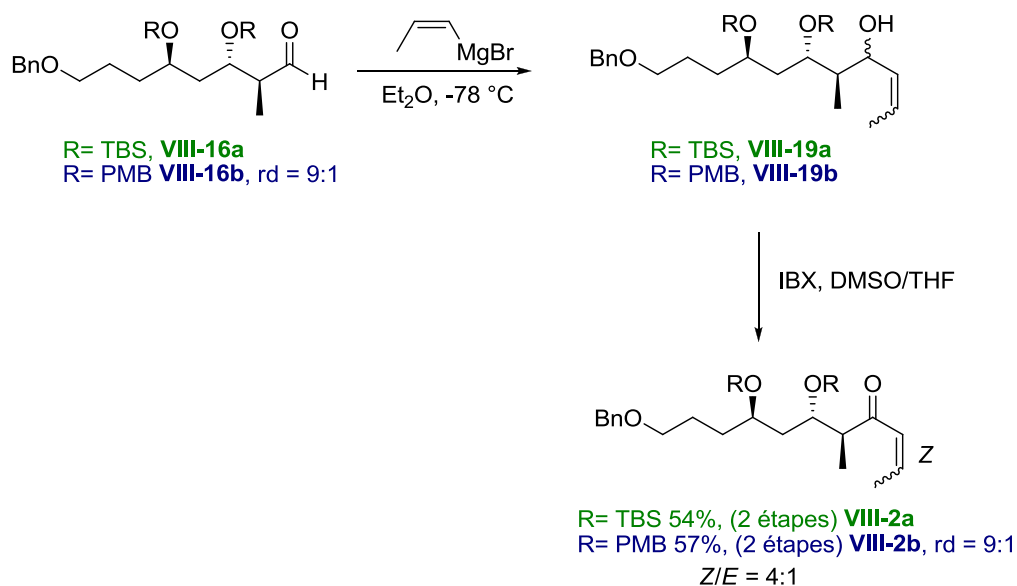
Tableau VIII-4 – Optimisation de la réaction d'hydrogénation de la triple liaison.

Un premier essai a été réalisé en choisissant comme catalyseur le palladium sur carbonate de calcium (entrée **a**); l'hydrogénation ne s'est pas révélée sélective. La triple liaison a été réduite jusqu'à obtention d'une liaison simple. Nous avons donc opté pour le palladium sur sulfate de baryum et pour l'hexane comme solvant de réaction afin de mieux contrôler l'hydrogénation (entrée **b**). Malheureusement, dans ces conditions, aucune conversion de l'ynone *syn* et **anti-VIII-18b** n'a été observée. Nous avons alors décidé d'utiliser un solvant plus polaire, l'éther, pour favoriser la réduction de la triple liaison (entrée **c**). A notre grand plaisir, un mélange des énones *syn* et **anti-VIII-2b** a pu être obtenue avec un rendement de 90% et un rapport *Z/E* égal à 4:1. Nous avons essayé de modifier l'additif en vue d'améliorer le rapport *Z/E* (entrées **c**, **d**, **e**), mais il s'est révélé que la quinoléine est le meilleur additif pour favoriser la formation de l'énone de configuration (*Z*). La quinoléine pose néanmoins des problèmes de purification et le rapport des isomères géométriques n'est pas toujours reproductible. Nous avons donc cherché à mettre au point une autre voie de synthèse efficace de l'énone **VIII-2** de géométrie (*Z*).

b) Addition d'un organomagnésien de géométrie (*Z*)

Une méthode développée par Cahiez permet d'additionner un organomagnésien de géométrie (*Z*) sur un aldéhyde en partant du composé bromé correspondant de même configuration.³²¹ L'organomagnésien est formé à température ambiante en présence de diiode, de magnésium activé et du (*Z*)-bromopropène et l'aldéhyde désiré est par la suite additionné à -78 °C. Malheureusement, l'application de ces conditions à l'aldéhyde **VIII-16a** n'a pas conduit à l'alcool **VIII-19a** désiré (*Schéma VIII-57*). Pour l'obtenir, il a été nécessaire de porter le mélange réactionnel au reflux pour former l'organomagnésien. L'addition de l'aldéhyde dans un second temps, suivie de l'oxydation de l'alcool **VIII-19** conduit aux énones **VIII-2a** et **VIII-2b** avec des rendements respectifs de 54% et 57% sur deux étapes. Contrairement à ce qui était attendu, l'isomère de configuration (*Z*) n'a pas été obtenu de manière exclusive. La formation des deux isomères géométriques peut certainement s'expliquer par l'augmentation de la température lors de la préparation de l'organomagnésien. L'utilisation du (*Z*)-bromopropène à la place du bromopropène vendu sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques permet tout de même d'augmenter le rapport *Z/E* de 3:1 à 4:1.

³²¹ Cahiez, G.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3253.



*Schéma VIII-57 – Synthèse des énones **VIII-2a** et **VIII-2b** de géométrie (Z).*

Les énones **VIII-2a** et **VIII-2b** ont été préparées à partir des aldéhydes **VIII-16a** et **VIII-16b** avec des rendements similaires par rapport à la première voie de synthèse. Cette nouvelle voie présente néanmoins l'avantage d'éviter l'étape d'hydrogénation peu reproductible et les difficultés de purification associées à celle-ci.

Maintenant que nous avons mis au point une voie de synthèse efficace du fragment C16-C24, notre second objectif consiste à synthétiser le fragment C25-C30 afin d'accéder à la partie basse du dolabélide C grâce à une métathèse croisée entre ces deux fragments.

D. Première Voie de Synthèse du fragment C25-C30

Afin de synthétiser le partenaire de métathèse croisée, l'époxyde racémique (\pm)-**VIII-20** a été engagé dans un dédoublement cinétique de Jacobsen qui conduit à la formation de l'oxirane **VIII-20** avec un excès énantiomérique supérieur à 98% mesuré par HPLC, et un très bon rendement théorique de 89%. L'époxyde **VIII-20** a ensuite été traité par le bromure d'isopropénylmagnésium en présence d'iodure de cuivre pour conduire à l'alcool **VIII-21** (*Schéma VIII-58*).

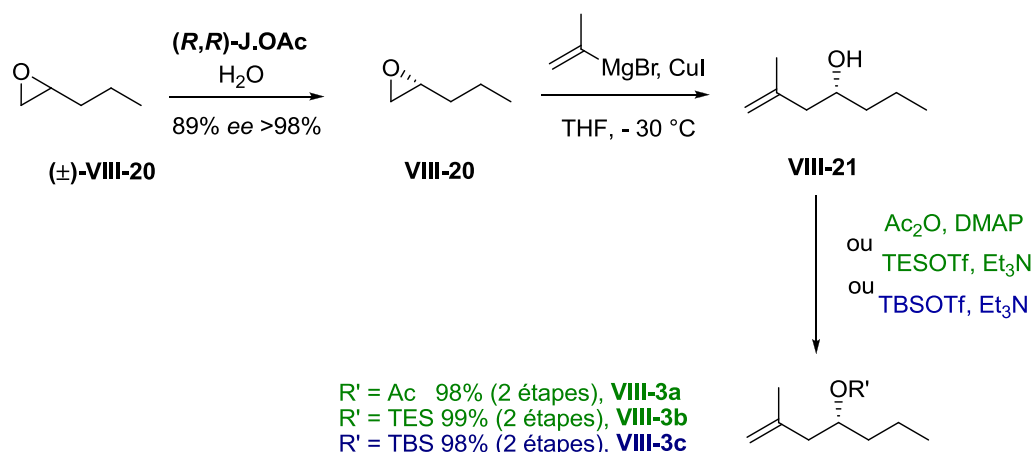


Schéma VIII-58 - Synthèse du fragment C25-C30.

Afin d'étudier l'influence des différents groupes protecteurs dans la réaction de métathèse croisée, l'alcool **VIII-21** a été protégé de trois manières de façon à avoir un groupe R' orthogonal à R. En présence de DMAP et d'anhydride acétique, l'ester **VIII-3a** est obtenu avec un excellent rendement de 98% sur deux étapes. Etant donné du fait qu'il est possible de déprotéger sélectivement un groupement TES secondaire par rapport à des groupements TBS secondaires,³²² l'alcool secondaire **VIII-21** a été protégé sous la forme des groupements silylés robustes pour conduire aux oléfines **VIII-3b** et **VIII-3c** qui peuvent être couplées respectivement avec les énone **VIII-2a** et **VIII-2b**.

Le fragment C25-C30 a été synthétisé à partir de l'époxide racémique en trois étapes avec de très bons rendements globaux.

E. Synthèse de partie basse du dolabélide C

1. Couplage des fragments C16-C24 et C25-C30

La synthèse de la partie basse du dolabélide C repose sur l'installation de la double liaison trisubstituée C24-C25 par une réaction de métathèse croisée entre l'énone **VIII-2** et l'oléfine *gem*-disubstituée **VIII-3** (Schéma VIII-59).

³²² Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5833.

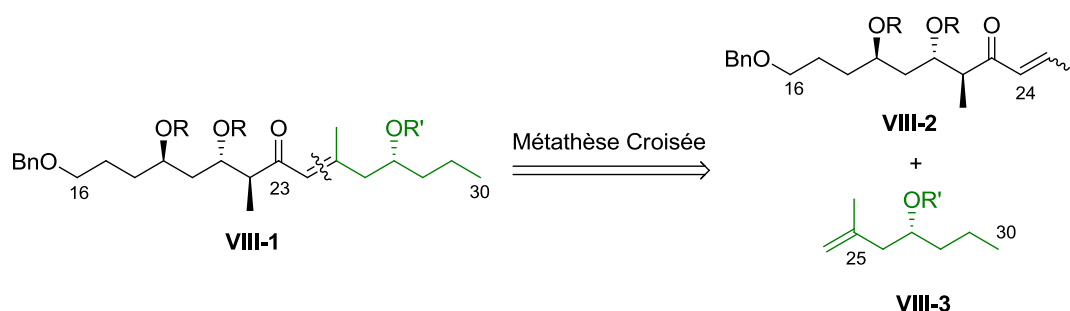


Schéma VIII-59 – Construction de la double liaison trisubstituée C24-C25 par métathèse croisée.

a) La réaction de métathèse croisée

La réaction de métathèse d'oléfines constitue, à ce jour, un outil très puissant pour former des liaisons carbone-carbone.³²³ Les réactions de fermeture et d'ouverture de cycle par métathèse ainsi que les réactions de métathèse croisée ont fait l'objet de nombreuses études.³²⁴ Cet outil synthétique a connu un essor considérable grâce à la mise sur le marché du catalyseur au molybdène **S**,³²⁵ et surtout des complexes carbéniques de ruthénium plus robustes, **G-I**,³²⁶ **G-II**,³²⁷ et **HG** simples d'utilisation et extrêmement tolérants vis-à-vis d'autres fonctionnalités (**Schéma VIII-60**).³²⁸

³²³ Pour des revues sur la métathèse d'oléfines, voir : (a) Schuster, M. ; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036. (b) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. (c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3013. (d) *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. **2003**, Wiley, 3 volumes. (e) *Metathesis in Natural Product Synthesis : Strategies, Substrates and Catalysts*, Cossy J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C.; Grubbs, R. H. **2010**, Wiley.

³²⁴ Pour des revues sur les développements récents de la métathèse croisée, voir : (a) Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Bussmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117. (c) Prunet, J. *Current Topics In Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 1559.

³²⁵ (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875. (b) Bazan, G. C.; Khosravi, E.; Schrock, R. R.; Feast, W. J.; Gibson, V. C.; O'Regan, M. B.; Thomas, J. K.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8378. (c) Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H. N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6899.

³²⁶ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039.

³²⁷ Scholl, M.; Ding, S.; Lee C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.

³²⁸ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J. Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168.

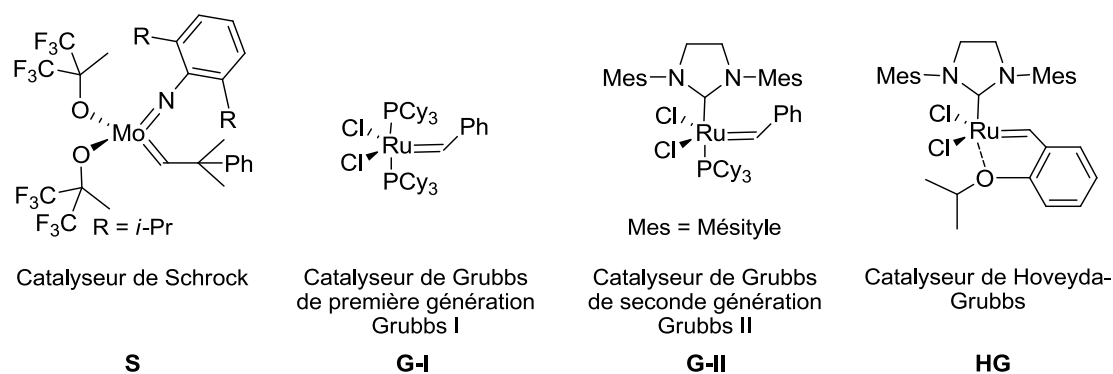


Schéma VIII-60 – Catalyseurs couramment utilisés en métathèse.

Ces complexes ont été largement utilisés dans la synthèse de nombreux produits naturels biologiquement actifs.³²⁹ De multiples variantes de ces catalyseurs ont été développées notamment des versions énantiosélectives (Schéma VIII-61).³³⁰

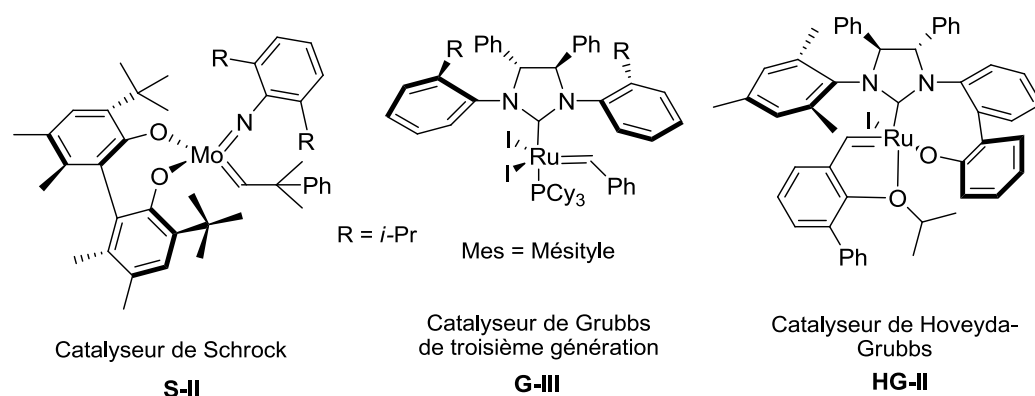


Schéma VIII-61 – Catalyseurs de métathèse d'oléfines chiraux.

La réaction de métathèse croisée est un processus intermoléculaire qui permet le couplage de deux oléfines. (Schéma VIII-62).

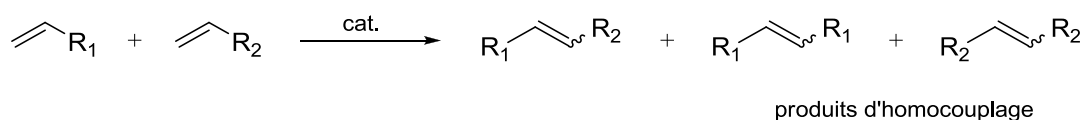


Schéma VIII-62 – Principe de la réaction de métathèse croisée.

³²⁹ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.

³³⁰ Hoveyda, H. A.; Zhugrakin, A. R. *Nature* **2011**, 450, 243.

Les catalyseurs de type Grubbs comportent un atome de ruthénium neutre à l'état d'oxydation (+II) et possédant 16 électrons de valence. Il est généralement coordonné à une ou deux phosphines riches en électrons (PCy_3). La première étape du mécanisme consiste en la dissociation d'un ligand phosphino, ce qui permet la génération de l'espèce carbénique **GR2** active à quatorze électrons (*Schéma VIII-63*).³³¹ Ce complexe métallique entre alors dans le cycle catalytique et forme un adduit à seize électrons avec l'oléfine. L'oléfine s'insère alors dans le carbène pour former un métallocyclobutane, espèce active à quatorze électrons. Après génération de **GR5**, la seconde oléfine peut se coordonner au complexe et par le même processus que précédemment conduire au produit de métathèse croisée.

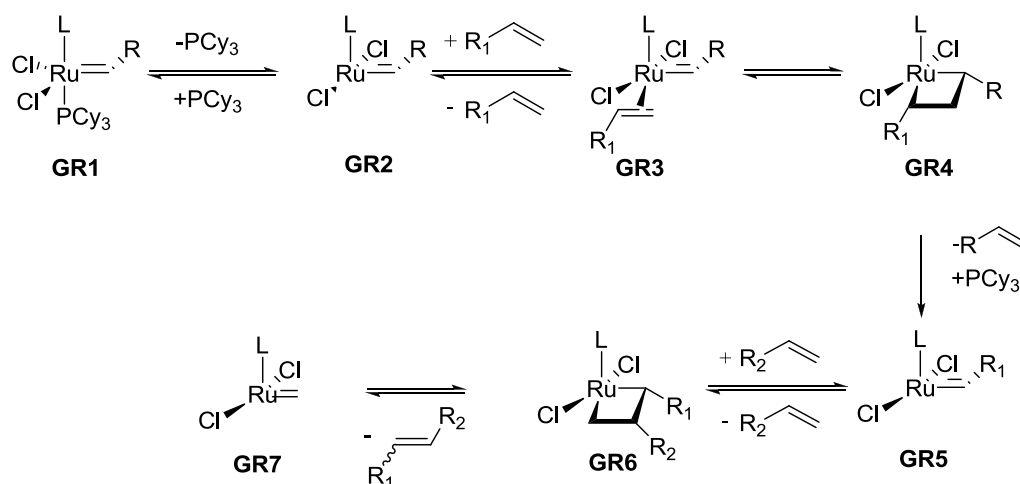


Schéma VIII-63 – Mécanisme de la métathèse croisée.

Le principal risque de réaction parasite lors d'une métathèse croisée est l'homocouplage. En conséquence, il est nécessaire de prendre en compte l'influence des groupements fonctionnels et de l'encombrement stérique afin de favoriser la formation produit de métathèse croisée.

Grubbs a ainsi établi un modèle général empirique afin de prédire la sélectivité de la réaction de métathèse croisée.³³² Les oléfines sont classées en quatre types selon leur capacité à dimériser et selon la réactivité des dimères résultants vis-à-vis d'une métathèse

³³¹ Dias, E.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887.

³³² Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360.

secondaire (réaction entre l'oléfine produite et le catalyseur propagateur) (*Tableau VIII-5*).

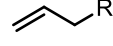

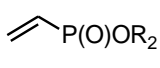
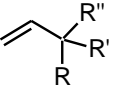

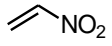
Type I	Dimérisation rapide, dimères réactifs	ex :  R = OH, X, Ph, alkyl, SiR' ₂ , NR' ₂ ...
Type II	Dimérisation lente, dimères peu réactifs	ex :  R = COOR', CHO, COR', CONR' ₂ , CH(OH)R'...
Type III	Pas de dimérisation	ex :   
Type IV	Oléfines inertes vis-à-vis de la CM et spectatrices	ex : 

Tableau VIII-5 – Classement empirique des oléfines.

En général, les métathèses sélectives ont lieu lorsqu'on utilise deux oléfines de types différents, donc de réactivités différentes (*Tableau VIII-6*).

	Type I	Type II	Type III	Type IV
Type I	Pas sélective	-	-	-
Type II	Sélective	Pas sélective	-	
Type III	Sélective	Lente	Pas sélective	-
Type IV	Pas de réaction	Pas de réaction	Pas de réaction	Pas de réaction

Tableau VIII-6 – Sélectivité de la réaction de métathèse croisée selon le type d'oléfines.

Si la réaction de fermeture de cycle par métathèse a été largement utilisée pour des oléfines trisubstituées, les réactions de métathèses croisées permettant la formation de telles liaisons ont été faiblement exploitées.³³³

³³³ (a) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1939. (b) Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 441. (c) Choi, T-L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10417.

La métathèse que nous envisageons fait intervenir une énone **VIII-2** (Type II) avec une oléfine *gem*-disubstituée **VIII-3** (Type III). L'exemple de la littérature se rapprochant le plus de notre substrat est présenté sur le *schéma VIII-64*. Des réactions de métathèses faisant intervenir des composés carbonylés α - β ,insaturés et une oléfine α -méthyldisubstituée ont été étudiées par Grubbs.³³⁴ Dans cet article, il précise que l'ajout du méthyle en bout de chaîne de l'énone permet d'éviter la dimérisation de celle-ci. De plus, l'augmentation du nombre d'équivalents a conduit à l'amélioration du rendement et à une meilleure sélectivité de la géométrie de la double liaison trisubstituée formée. Ces résultats sont bien en accord avec ceux obtenus au laboratoire par Mehdi Boumediene.

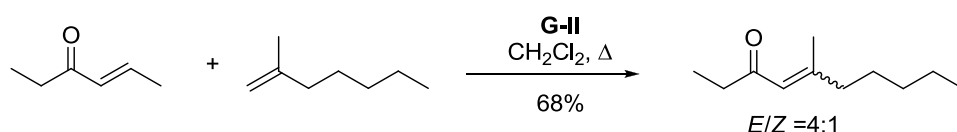


Schéma VIII-64 – Mise en place d'une double liaison trisubstituée par métathèse croisée.

b) Application à la synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C.

Les premiers essais de métathèse croisée ont été réalisés avec l'oléfine *gem*-disubstituée **VIII-3a** et les énonés **VIII-2a** et **VIII-2b** dans les conditions expérimentales préalablement mises au point par le docteur Aurélie Vincent qui avaient permis d'installer la double liaison trisubstituée du composé **VIII-1a** (*Schéma VIII-65*). Le partenaire de métathèse le moins réactif **VIII-3a** est placé en large excès (cinq équivalents) pour le contraindre à réagir avec l'énone. Seul le catalyseur **G-II** a été substitué par le catalyseur **HG** généralement plus réactif. Malheureusement, seuls les isomères de configuration (*E*) des énonés **VIII-2a** ou **VIII-2b** ont pu être isolés après réaction.

³³⁴ Choi, T-L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10417.

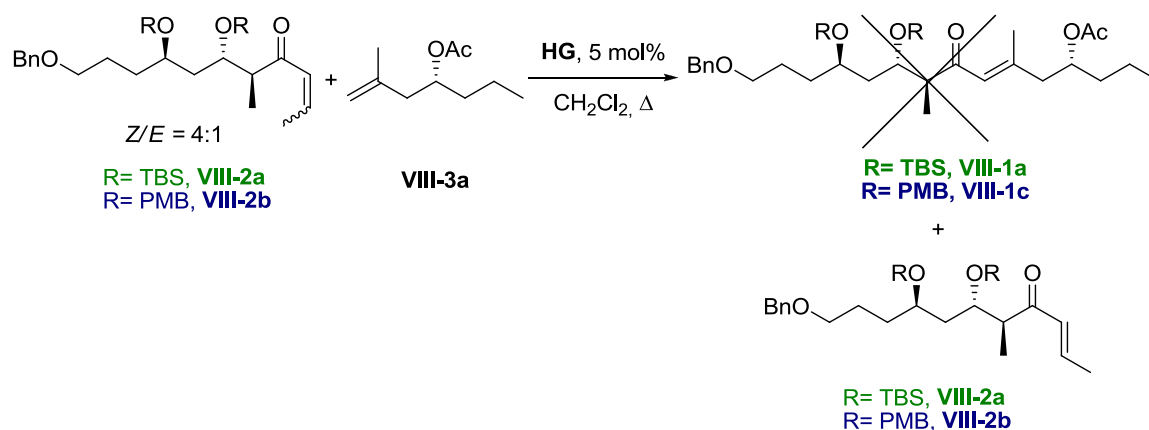


Schéma VIII-65 – Isomérisation de la double liaison de l'énone.

Par acquis de conscience, ces métathèses ont de nouveau été réalisées en utilisant le catalyseur **G-II** et ont conduit uniquement au produit d'isomérisation (*E*)-**VIII-2**. Un suivi par spectroscopie RMN ^1H a permis de montrer que l'isomérisation de l'énone est légèrement plus rapide avec le catalyseur **G-II** que le catalyseur **HG**.

La température de la réaction a été également modifiée. Que ce soit à 20 °C ou à 80 °C dans le toluène, la formation du produit de métathèse croisée **VIII-1b** n'a pas été observée.

Une nouvelle tentative a été entreprise en utilisant l'énone monosubstituée **VIII-22**. Comme cela l'avait été rapporté par Grubbs, la réaction de métathèse croisée a conduit la formation du dimère de **VIII-22** (**Schéma VIII-66**).

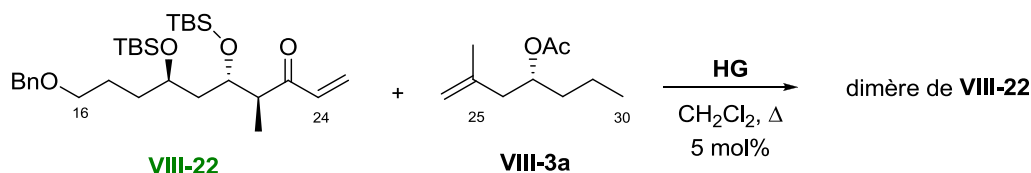


Schéma VIII-66 – Dimérisation de l'oléfine **VIII-22**.

Dans le but de se rapprocher au maximum de l'exemple décrit par Grubbs et de diminuer l'encombrement stérique généré par le groupement acétate, celui a été remplacé par un

alcool libre. Une fois encore, seul le produit d'isomérisation de la double liaison de l'énone a été obtenu (*Schéma VIII-67*).

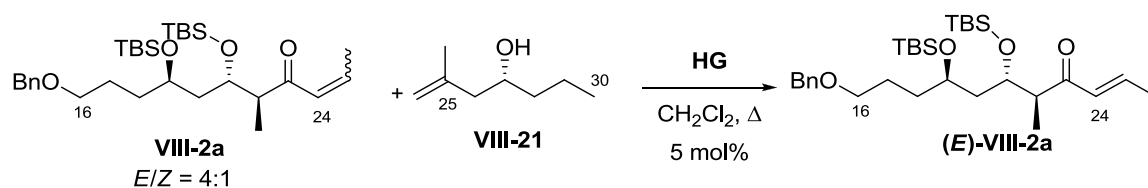
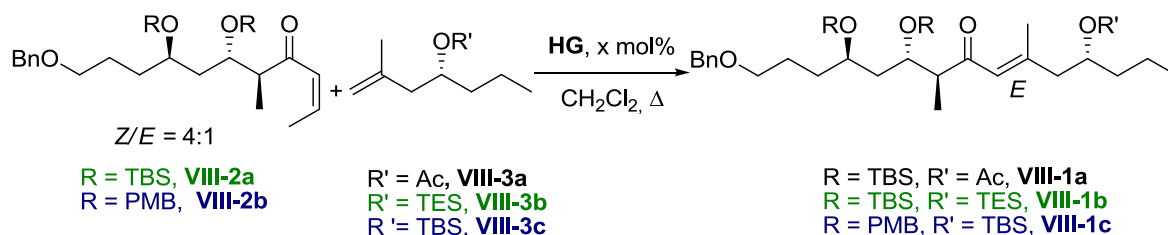


Schéma VIII-67 – Isomérisation de la double liaison de l'énone.

Nous avons finalement étudié l'influence de la quantité de catalyseur **HG** ajoutée lors de la réaction de métathèse croisée (*Tableau VIII-7*). A notre grand plaisir, une augmentation de la charge catalytique de 10 mol% a conduit à la formation du produit de métathèse croisée **VIII-1a** avec un rendement de 26% (entrée **b**). L'utilisation de 30 mol% de catalyseur **HG**, a permis d'améliorer le rendement et d'obtenir l'isomère géométrique (*E*) **VIII-1a** avec un rendement de 39%. Cette quantité de catalyseur (30 mol%) semble donc être la quantité optimale puisque l'utilisation de 30 ou 45 mol% d'**HG** a conduit à la formation du produit **VIII-1b** avec un rendement très proche (entrées **e** et **f**). Une étude de l'influence des groupements protecteurs R et R' a permis de déterminer que la réactivité de la métathèse croisée est indépendante des groupements protecteurs utilisés en C19, C21 et C27 (entrées **c**, **e** et **g**).

Dans le but d'augmenter la concentration apparente de l'oléfine **VIII-3a** par rapport à celle de l'énone **VIII-2a**, cette dernière a été ajoutée goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Cette dernière modification expérimentale a cependant été sans conséquence sur le rendement de la réaction.



	R	R'	x	Produit	Rdt (E)-VIII-1
a	TBS	Ac	5	VIII-1a	-
b	TBS	Ac	15	VIII-1a	26%
c	TBS	Ac	30	VIII-1a	39%
d	TBS	TES	5	VIII-1b	-
e	TBS	TES	30	VIII-1b	46%
f	TBS	TES	45	VIII-1b	47%
g	PMB	TBS	30	VIII-1c	45%

Tableau VIII-7 – Comparaison des différentes réactions de métathèse croisée.

La réaction de métathèse croisée a donc permis de coupler les fragments C16-C24 et C25-C30 avec des rendements moyens. Ceux-ci ne sont toutefois pas si modestes si nous les comparons à celui obtenu par Grubbs sur un substrat beaucoup moins complexe (*Schéma VIII-62*). La synthèse du fragment C16-C30 a été poursuivie avec l'intermédiaire **VIII-1b** car ses groupements protecteurs des alcools sont compatibles avec la suite du plan rétrosynthétique (vs **VIII-1a**) et que tous les centres asymétriques ont pu être installés de manière complètement contrôlés (vs **VIII-1c**). En outre, la stéréosélectivité de la réaction de réduction de la cétone en C23 devrait être meilleure avec un groupement non complexant comme le TBS.

2. Couplage des fragments C16-C23 et C24-C30

En parallèle de l'optimisation de la réaction de métathèse croisée, une autre voie faisant intervenir une réaction de Negishi a été suivie en vue de tester les dernières étapes de la synthèse (*Schéma VIII-68*). Nous disposions d'ores et déjà de l'aldéhyde **VIII-12** et la synthèse d'un précurseur direct de l'iodure vinylique **VIII-24** avait été décrite dans la littérature.^{277b} Cette voie était donc un moyen rapide permettant de valider la fin du plan synthétique.

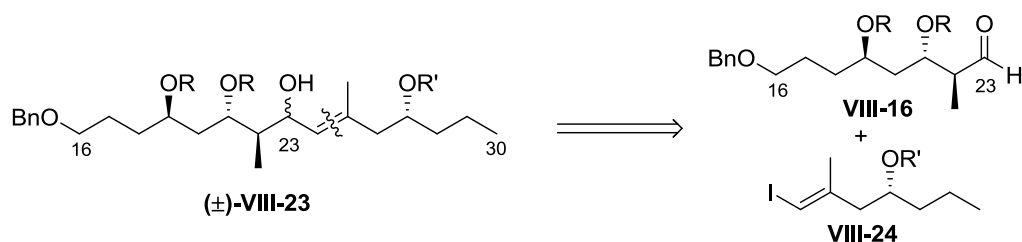


Schéma VIII-68 – Troisième rétrosynthèse du fragment C16-C30.

a) Carbométallation de Negishi

La carboalumination de Negishi permet de convertir un alcyne terminal en un alcénylalane de géométrie (*E*) avec d'excellentes stéréo- et régiosélectivités en utilisant du triméthylaluminium et un dérivé du zirconium (**Schéma VIII-69**). Dans un second temps, le motif alane de ce dérivé est piégé par un électrophile pour former un nouveau dérivé vinylique.³³⁵

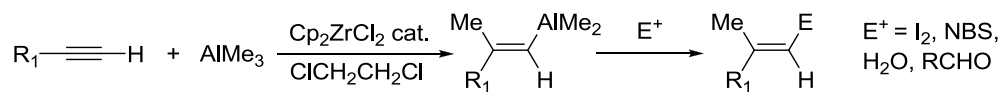


Schéma VIII-69 – Carboalumination de Negishi catalysée par le zirconium.

Une carbométallation régiosélective *syn* sur la triple liaison permet d'expliquer la stéréosélectivité observée en faveur de l'alcène de configuration (*E*).³³⁶ Bien que le mécanisme de cette réaction n'ait pas encore été totalement élucidé, il a été montré que l'aluminium et le zirconium sont tous deux nécessaires dans cette réaction et qu'un échange Me/Cl avait lieu entre le triméthylaluminium et le Cp_2ZrCl_2 pour conduire de manière réversible au dérivé $Cp_2ZrMeCl$ (**Schéma VIII-70**).³³⁷

³³⁵ Negishi, E.-I. *Dalton Trans.* **2005**, 827.

³³⁶ (a) Van Horn, D. E.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252. (b) Yoshida, T.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985. (c) Negishi, E.-I.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639.

³³⁷ Negishi, E.-I.; Kondakov, D. Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577.

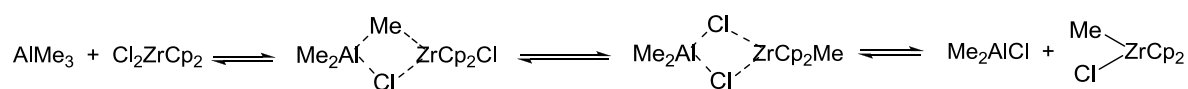


Schéma VIII-70 – Echange Me/Cl entre l'aluminium et le zirconium.

Puisque les électronégativités de l'aluminium et du zirconium sont comparables, le mécanisme peut soit commencer par une carboalumination, soit par une carbozirconation, laquelle est alors suivie par une transmétallation Zr/Al. Le complexe ZrCp_2Cl_2 est ensuite régénéré après la carbométallation, ce qui permet de rendre la réaction catalytique. Un piégeage par le diiode permet enfin de générer l'iodure vinylique désiré (**Schéma VIII-71**).

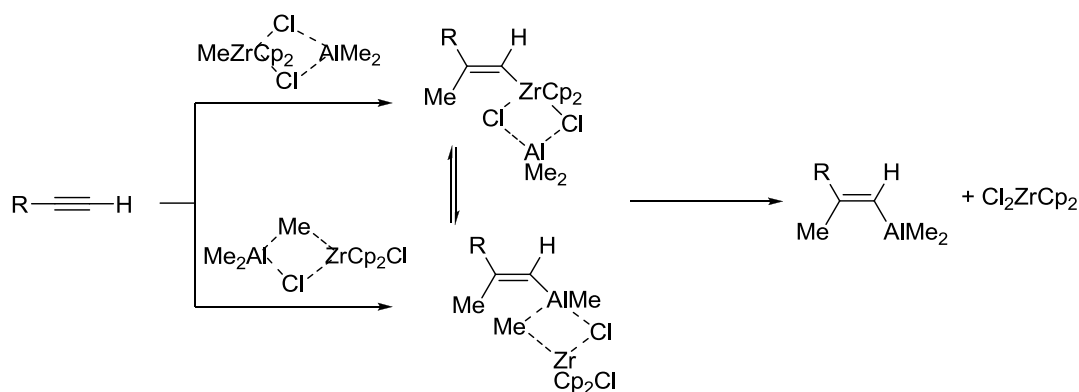


Schéma VIII-71 – Carboalumination de Negishi catalysée par le zirconium.

Une variante de la réaction de Negishi utilisant un ou deux équivalents d'eau a été développée par le groupe de Wipf.²⁸⁷ Celui-ci a observé que l'addition d'eau à basse température accélère considérablement le processus de formation du vinylalane intermédiaire **W2** et explique ce phénomène grâce à un pont oxygéné réalisé entre l'aluminium et le zirconium (**Schéma VIII-72**).

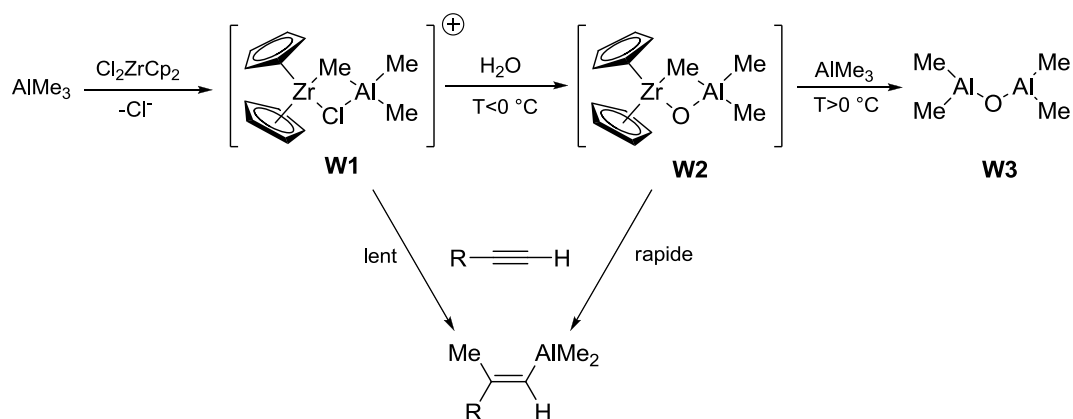
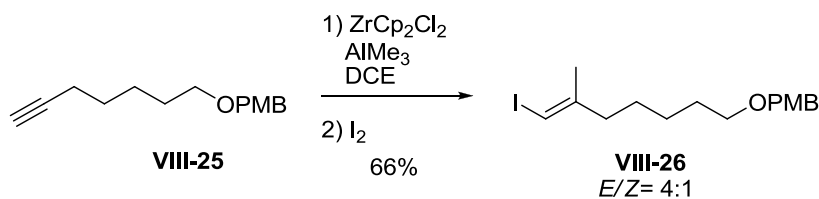


Schéma VIII-72 – Mécanisme proposé par Wipf.

Le complexe **W2** serait un catalyseur plus actif vis-à-vis de la carboalumination que le complexe bimétallique **W1** ayant un chlore ponté. Le complexe bimétallique **W2**, instable thermodynamiquement se dégrade en alkylaluminosilane **W3**, si la température de réaction est supérieure à 0 °C.

b) Application à la synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C

Un premier essai a été réalisé sur le composé modèle **VIII-25** qui s'est révélé concluant : l'iodure vinylique **VIII-26** a été préparé avec un bon rendement de 66% et un rapport *E/Z* égal à 4:1 (Schéma VIII-73).

Schéma VIII-73 – Carboalumination sur le composé modèle **VIII-25**.

L'alcyne vrai **LE5**, précurseur de la réaction de Negishi est obtenu suite à l'addition du complexe d'acétylure de lithium et d'éthylène diamine sur l'époxyde **VIII-20** (Schéma VIII-74).³³⁸

³³⁸ Parker, K. A. Chang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1785.

Un nombre important d'essais a été effectué afin d'optimiser la réaction de Negishi en faisant varier la nature du complexe de zirconium, les températures des différentes étapes. L'influence de l'addition d'eau et de la protection de l'alcool **LE5** a également été étudiée. Les conditions décrites par Genêt ont donné les meilleurs résultats et ont permis de générer l'iodure vinylique **HA12** avec un excellent rendement de 88% et une diastéréosélectivité supérieure à 95:5.^{275b} L'alcool homoallylique **HA12** a été protégé avec d'excellents rendements dans des conditions standards à la fois sous la forme d'un TES et sous la forme d'un TBS en vue d'effectuer le couplage avec les aldéhydes **VIII-16a** et **VIII-16b**.

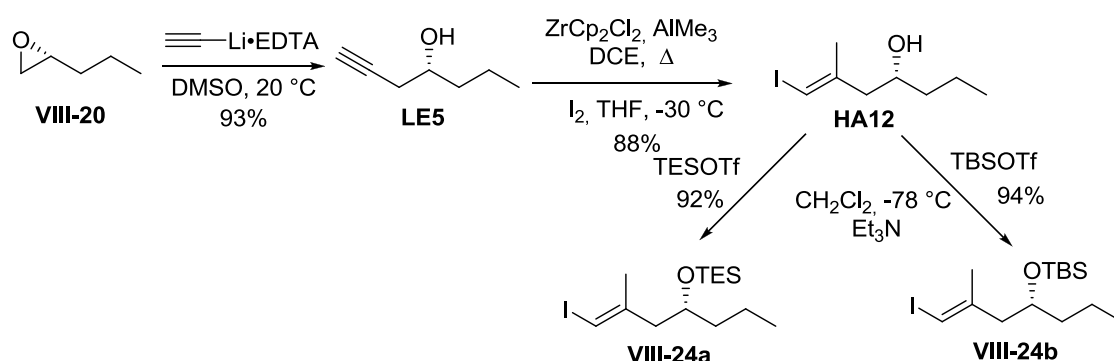


Schéma VIII-74 – Carboalumination sur le composé **LE5**,
suivie de la protection de la fonction hydroxy en C27.

Comme la réaction de Negishi ne s'est pas révélée immédiatement concluante, une autre voie de synthèse a été développée en parallèle pour synthétiser le bromure vinylique **VIII-28** (*Schéma VIII-75*).

La dibromation de l'oléfine terminale du composé **VIII-21**, suivie d'un traitement en milieu basique conduit à la formation du bromure vinylique **VIII-27** avec un rendement de 40% et un rapport *E/Z* égal à 4:1. Enfin, ce dernier a été protégé par un groupement TES afin de pouvoir réaliser un échange lithium brome.

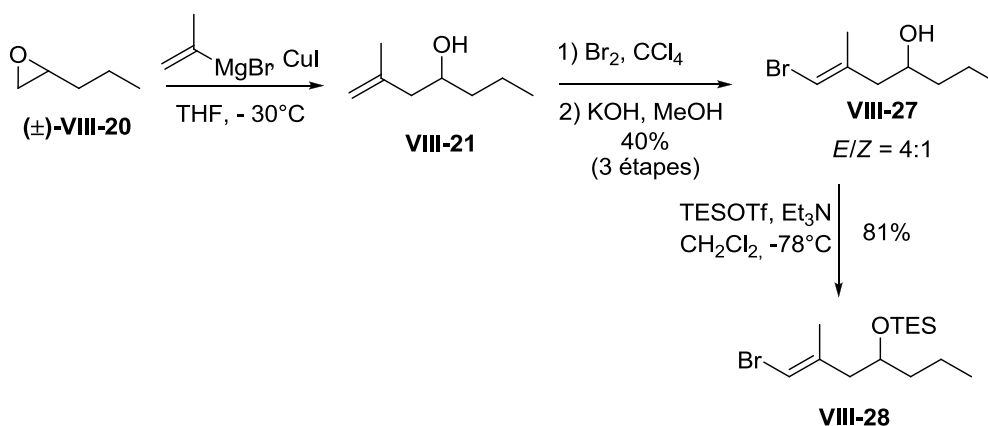


Schéma VIII-75 – Synthèse du bromure vinylique VIII-28.

Dans le but de comparer la réactivité des dérivés iodé et bromé VIII-24b et VIII-28, ceux-ci ont été couplés avec hydrocinnamaldéhyde après avoir effectué l'échange lithium-halogène (*Schéma VIII-76*). L'emploi du dérivé iodé VIII-24b a permis d'installer la double liaison trisubstituée C24-25 avec un meilleur rendement.

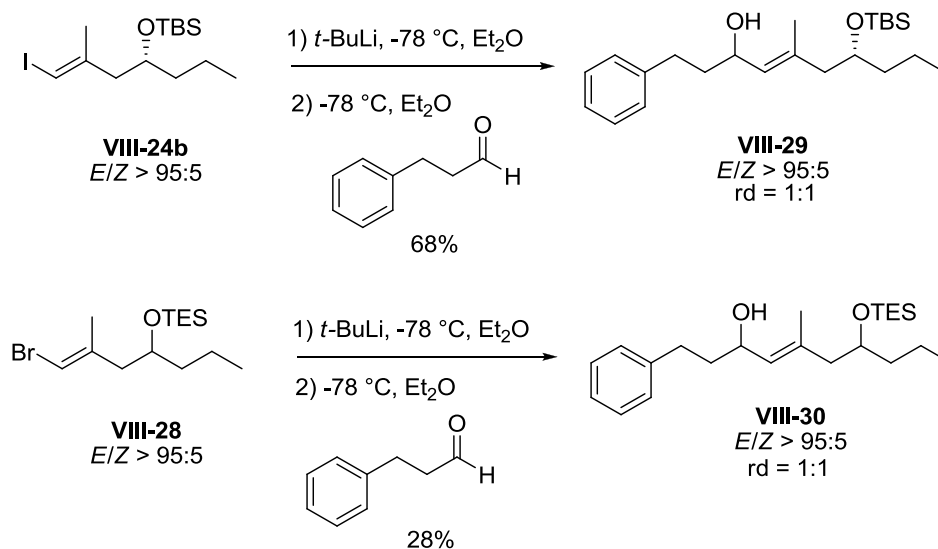


Schéma VIII-76 – Comparaison de la réactivité des dérivés iodé VIII-24b et bromé VIII-28.

Nous avons donc décidé de poursuivre la synthèse du fragment C16-C30 en utilisant un dérivé iodé en large excès (trois équivalents). Les alcools allyliques VIII-23a et VIII-23b ont été préparés respectivement avec des rendements de 65% et 54% (*Schéma VIII-77*).

Dans cette approche, le centre C23 n'ayant pas été contrôlé lors du couplage, il a été nécessaire de réaliser la séquence oxydation/réduction diastéréosélective.

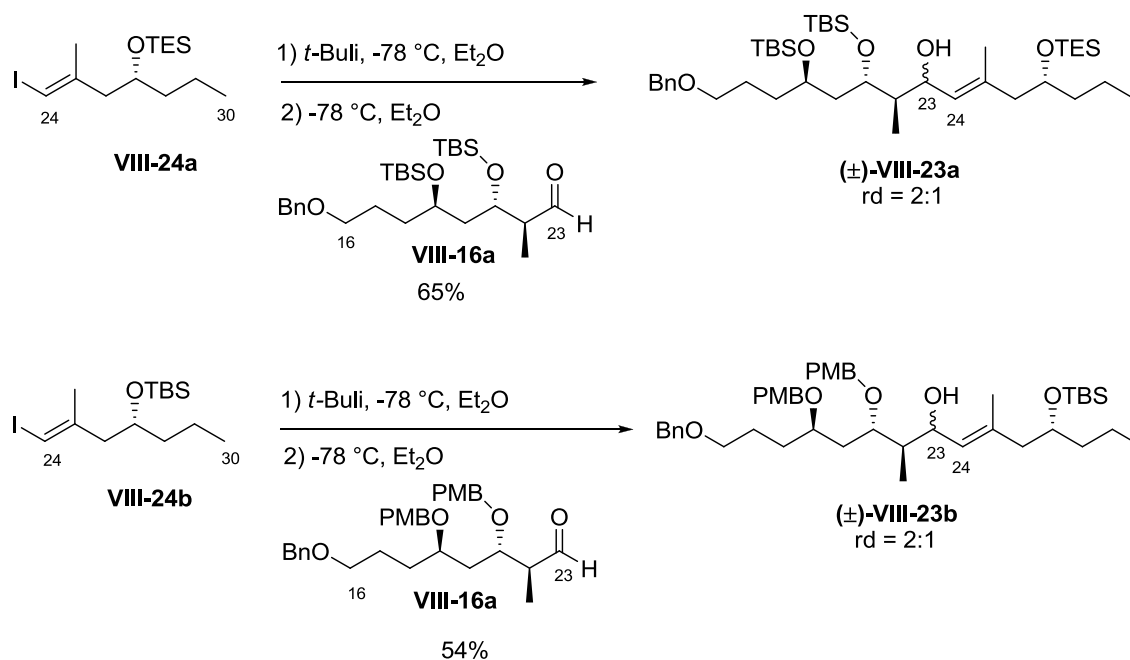


Schéma VIII-77 – Couplage des fragments C16-C24 et C25-C30 par échange halogène-lithium.

Une simple oxydation de l'alcool allylique secondaire en C23 par le periodinane de Dess-Martin a conduit à la cétone α,β-insaturée **VIII-1** et a permis de tester les dernières étapes de la synthèse (**Schéma VIII-78**).

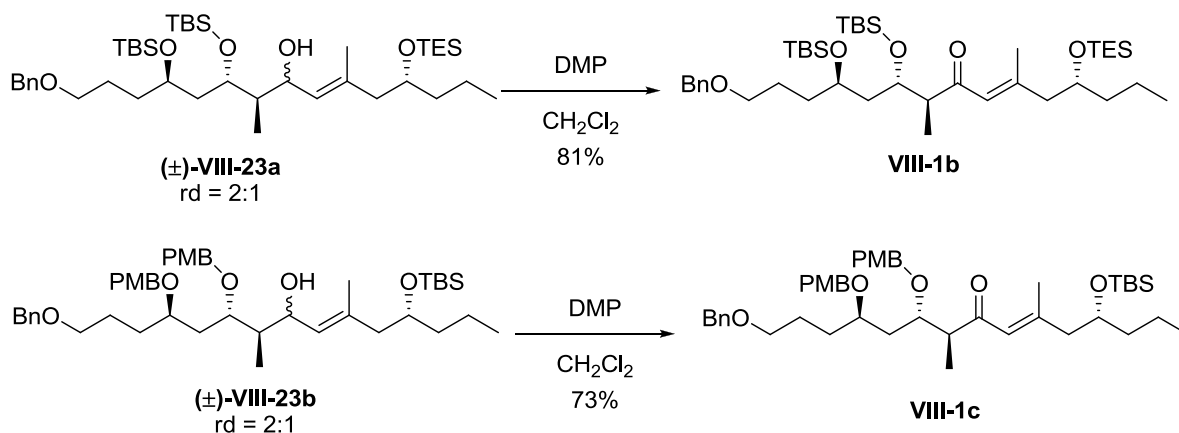


Schéma VIII-78 – Oxydation de l'alcool allylique des composés **VIII-23a** et **VIII-23b**.

3. Installation du centre asymétrique en C23

La réduction de la fonction carbonyle C-23 de l'énone **VIII-1a** à l'aide du L-sélectride^{275b} a conduit exclusivement au diastéréoisomère *anti* **VIII-23a** avec un rendement de 71% (*Schéma VIII-79*).

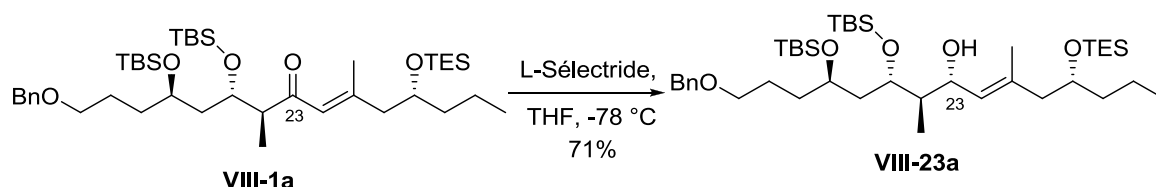


Schéma VIII-79 – Réduction diastéréosélective de la cétone C23.

Cette sélectivité peut s'expliquer à l'aide d'un modèle de Felkin-Anh, selon lequel l'hydrure attaque la fonction carbonyle préférentiellement selon l'angle de Burgi-Dünitz (107 °), à l'opposé du groupement le plus volumineux qui se place perpendiculairement à la liaison C=O, de telle sorte que les interactions de type butane gauche entre le méthyle et le groupement R' soient évitées (*Schéma VIII-80*).

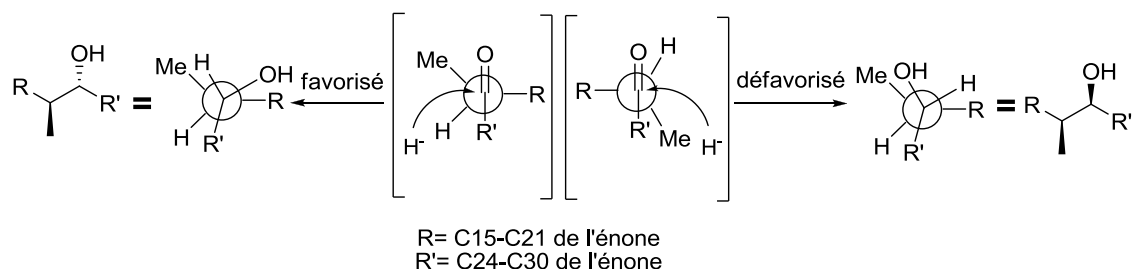


Schéma VIII-80 – Induction 1,2, Modèle de Felkin-Anh.

L'alcool allylique **VIII-23a** a ensuite été protégé sous la forme d'un éther de méthoxyméthyle avec un rendement de 85% dans des conditions classiques (*Schéma VIII-81*). Il avait été envisagé de ne pas protéger l'alcool en C23 afin d'économiser les étapes de protection et déprotection, mais en raison du manque de temps nous avons préféré ne pas prendre ce risque.

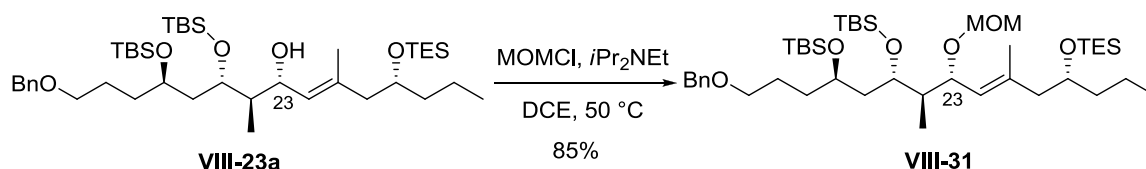


Schéma VIII-81 – Protection de l'alcool allylique en C23 par un MOM.

4. Déprotection sélective du groupement benzylique

La dernière étape délicate consiste à réaliser la déprotection sélective du groupement benzylique en C16 sans toucher aux autres groupements protecteurs et sans réduire la double liaison trisubstituée riche en électrons. Dans cette optique, nous avons appliqué une méthode douce qui permet d'effectuer l'hydrogénation sélective du groupement benzylique en présence de Nickel de Raney dans l'éthanol.²⁹⁴ Cette réaction avait notamment été utilisée avec succès dans la synthèse du discodermolide par le groupe de Myles (*Schéma VIII-82*).³³⁹

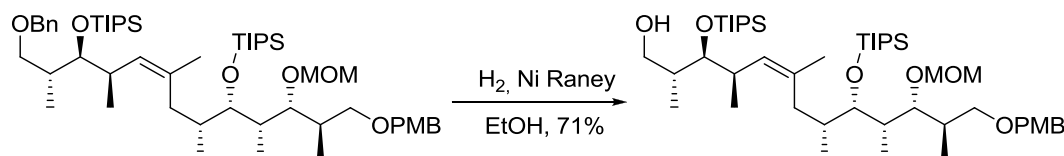


Schéma VIII-82 - Déprotection sélective en présence d'une double liaison trisubstituée

Un premier essai a été entrepris dans ces conditions sur l'alcool protégé **VIII-31**, mais malheureusement aucune déprotection du groupement benzyle n'a été observée (*Schéma VIII-83*).

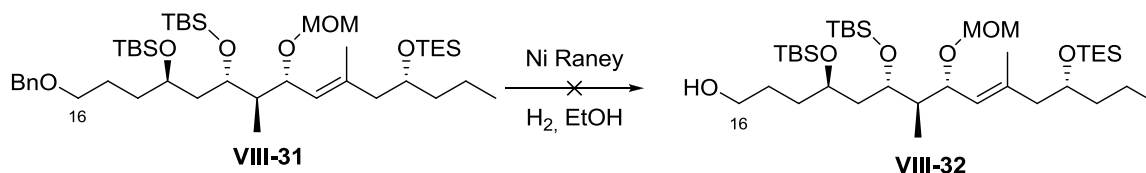


Schéma VIII-83 – Tentative de déprotection du groupement benzylique en C19.

³³⁹ Harried, S. S.; Lee, C. P.; Yang, T.; Lee, T. I. H.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6646.

Au vue de cet échec, nous avons décidé d'utiliser un catalyseur plus efficace : le palladium sur charbon (**Schéma VIII-84**). L'application de ces conditions a conduit à une déprotection du groupement benzyle, mais également à réduction de la double liaison, ainsi qu'au clivage du groupement TES.

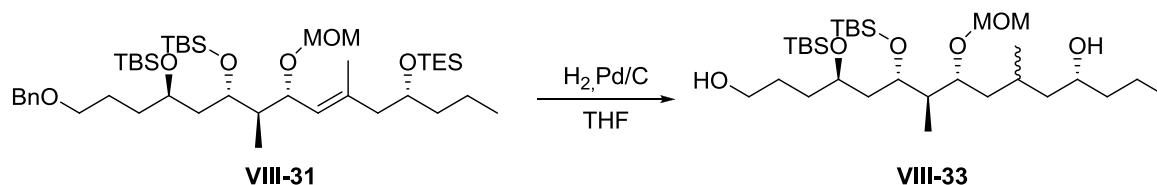


Schéma VIII-84— Réduction de la double liaison
en utilisant du palladium sur charbon.

Face à ce manque de sélectivité, la déprotection du groupement benzylique a été optimisée sur des substrats modèles (**Schéma VIII-85**). L'alcool racémique **AV19** obtenu lors de la première approche synthétique a été engagé dans une réaction de déprotection sélective. Celle-ci s'est de nouveau révélée infructueuse.

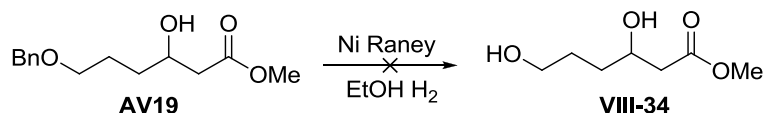


Schéma VIII-85 – Tentative de déprotection sélective sur le substrat modèle.

La réaction de déprotection sur le composé **AV19** a de nouveau été testée dans les mêmes conditions expérimentales avec un échantillon de Nickel de Raney neuf. A notre grand plaisir, le diol **VIII-34** a été obtenu avec un très bon rendement de 90%.

Divers essais ont été réalisés afin de déterminer à quel moment de la synthèse il était optimal d'effectuer la déprotection du benzyle (**Schéma VIII-86**).

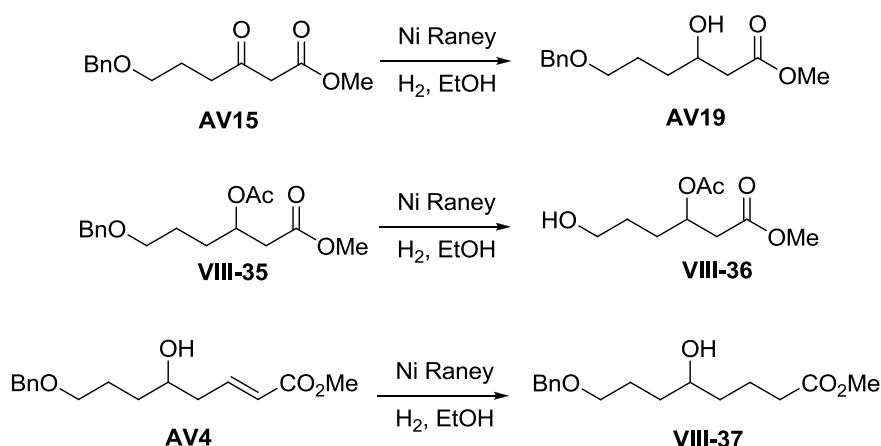


Schéma VIII-86 – Divers essais de déprotection.

Nous avons pu conclure que la déprotection du groupement benzyle doit être réalisée après réduction de la cétone en C23. L'hydrogénation est cependant compatible avec un groupement acétate.

Une seconde tentative de déprotection du groupement benzyle sur le composé **VIII-31** a été menée avec le nouvel échantillon de nickel de Raney. De nouveau, nous n'avons observé aucune conversion de l'alcool protégé **VIII-31** (**Schéma VIII-87**).

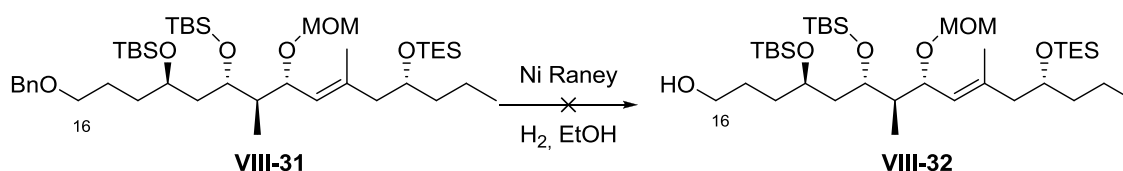


Schéma VIII-87 – Deuxième tentative de déprotection du groupement benzylique en C19.

Pour obtenir l'alcool désiré **VIII-32**, une astuce expérimentale a été nécessaire, le nickel de Raney a en effet dû être rincé plusieurs fois avec de l'éthanol pour enlever l'eau dans laquelle il était conservé. Ce procédé expérimental a permis d'augmenter la réactivité du catalyseur et de déprotéger le composé **VIII-31** avec un bon rendement de 77% (**Schéma VIII-88**).

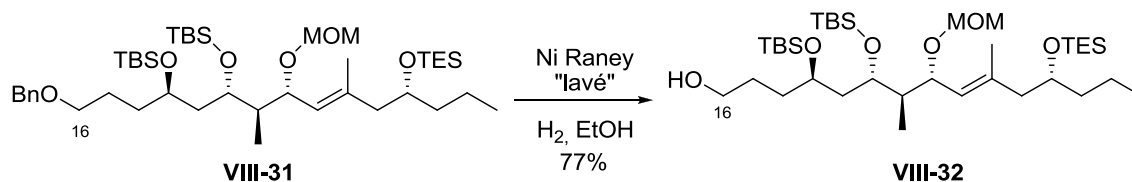


Schéma VIII-88 – Déprotection de l'alcool benzylique en C16.

Cette réduction s'est cependant révélée peu reproductible. Si le catalyseur est trop réactif ou le temps de réaction trop important, le groupement triéthylsilyle est également coupé.

La synthèse du fragment C16-C30 a tout de même pu être achevée par simple iodation de l'alcool primaire **VIII-32** avec un rendement de 72% (**Schéma VIII-89**).

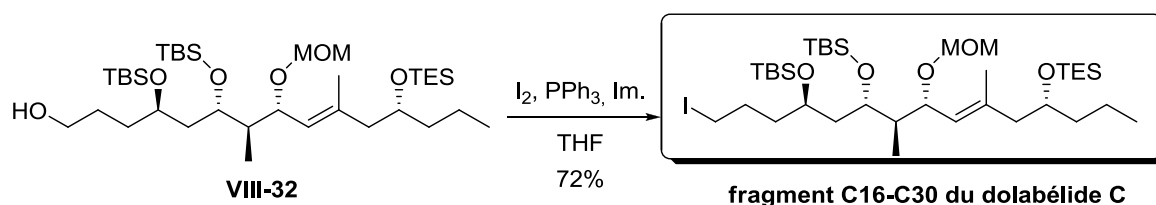


Schéma VIII-89 – Synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C.

Une élimination de Grieco a été tentée sur l'alcool primaire **VIII-33** afin d'obtenir l'oléfine terminale en C16 afin d'éviter une suite de protection/déprotection de l'alcool en C23 (**Schéma VIII-90**).³⁴⁰

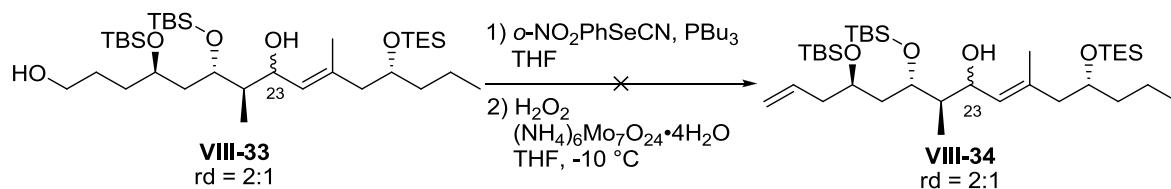


Schéma VIII-90 – Tentative d'élimination de Grieco sur l'alcool en C16.

³⁴⁰ Grieco, P. A.; Gilman S.; Nishiwara, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485.

Pour éviter l'oxydation de la double trisubstituée C24-C25, du molybdate d'ammonium a été ajouté lors de l'étape d'oxydation. Malheureusement, l'essai effectué sur l'alcool primaire **VIII-33** n'a pas été concluant.

Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons synthétisé avec succès le fragment C16-C30 du dolabélide C en quatorze étapes avec un rendement global de 5.2% (*Schéma VIII-91*). Le centre stéréogène en C19 a été installé par un dédoublement cinétique de Jacobsen avec un excellent excès énantiomérique. Une réaction de crotylation de Duthaler a permis de créer les centres asymétriques C21 et C22 avec une excellente diastéréosélectivité. La réaction de métathèse croisée qui constitue l'étape clé de la synthèse, souffre cependant d'un rendement modéré.

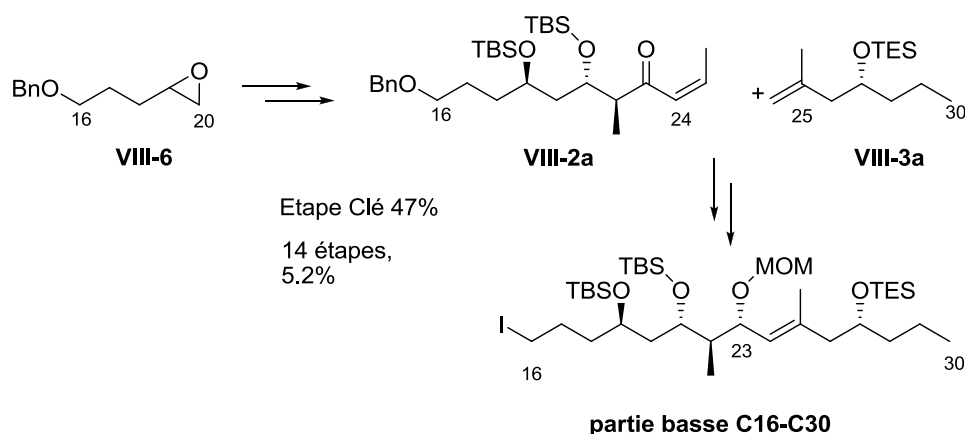


Schéma VIII-91 – Synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C.

Notre stratégie de synthèse du fragment C16-C30 s'est avérée moins efficace que celles élaborées par Leighton, Hanson et Genêt bien que similaire en nombre d'étapes (*Schéma VIII-92*). Elle possède cependant l'originalité d'utiliser une réaction de métathèse croisée pour installer une double liaison trisubstituée.

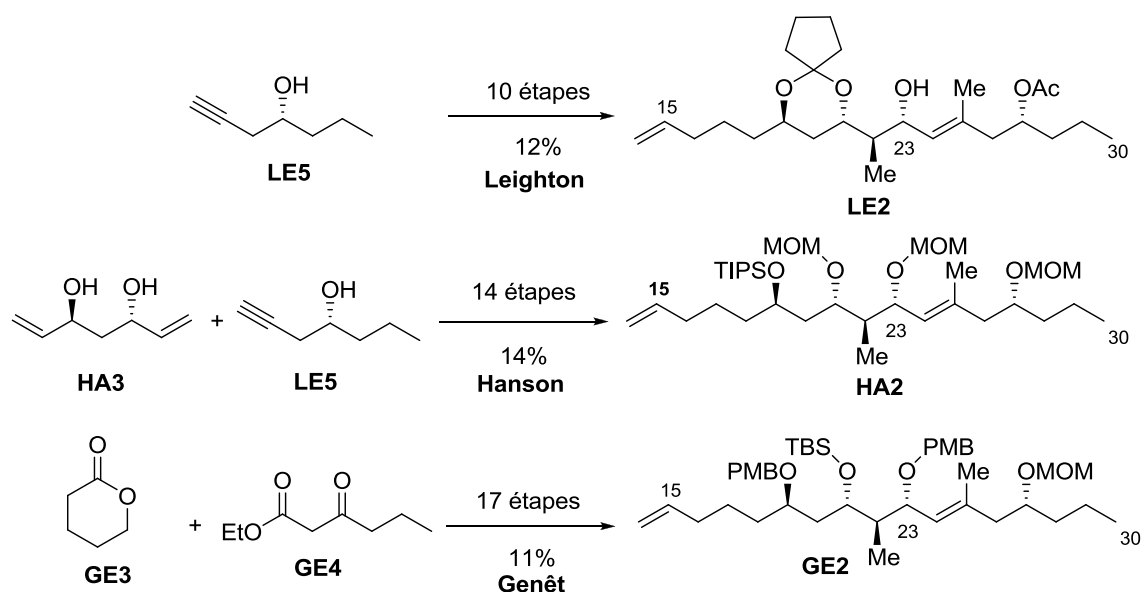


Schéma VIII-92 – Bilan des différentes synthèses du fragment C15-C30.

L'utilisation d'une épingle de silicium pourrait améliorer le rendement de l'étape-clé en rendant la réaction de métathèse croisée intramoléculaire (**Schéma VIII-93**).

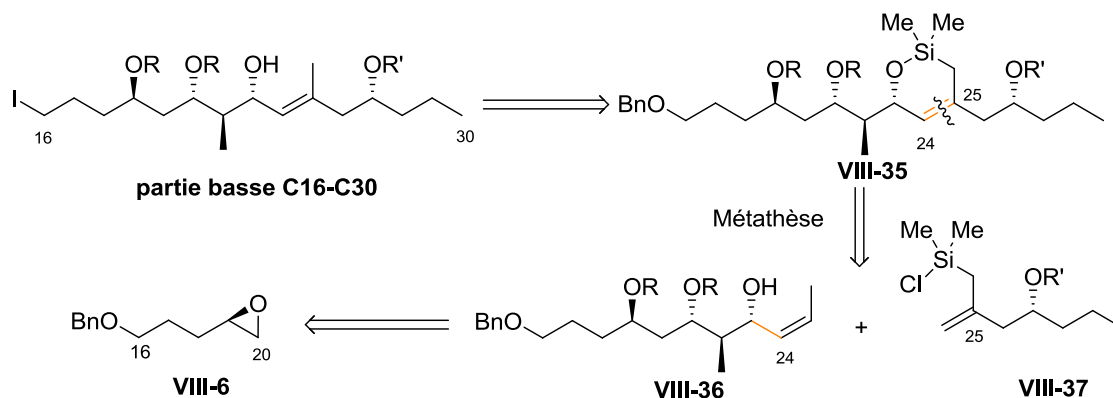


Schéma VIII-93 – Rétrosynthèse du fragment C16-C30 utilisant une épingle de silicium.

Afin d'obtenir le dolabélide C, il reste à réaliser des protections et déprotections afin de fonctionnaliser de manière appropriée les groupements hydroxy (**Schéma VIII-94**). Un échange halogène/bore suivi d'une réaction de Suzuki-Miyaura et d'une macrolactonisation devrait permettre d'obtenir le dolabélide C. Il est également possible

d'éliminer l'iode en C16 pour former la double liaison terminale qui pourrait alors subir une hydroboration.³⁴¹

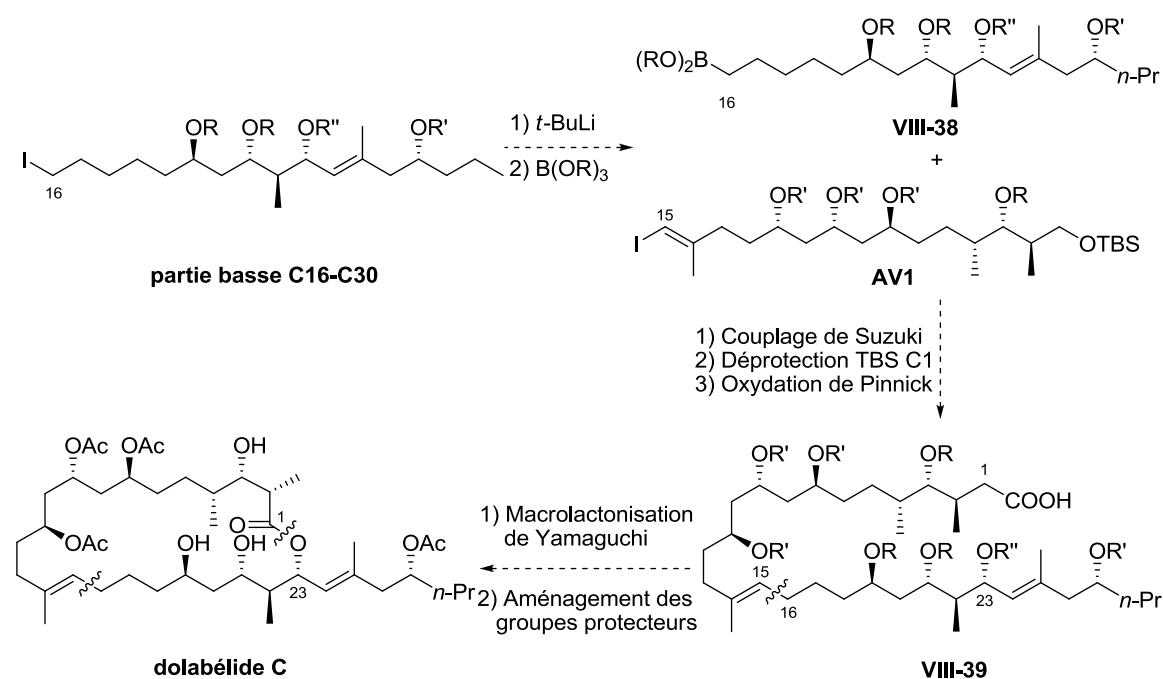


Schéma VIII-94 – Approche synthétique du dolabélide C.

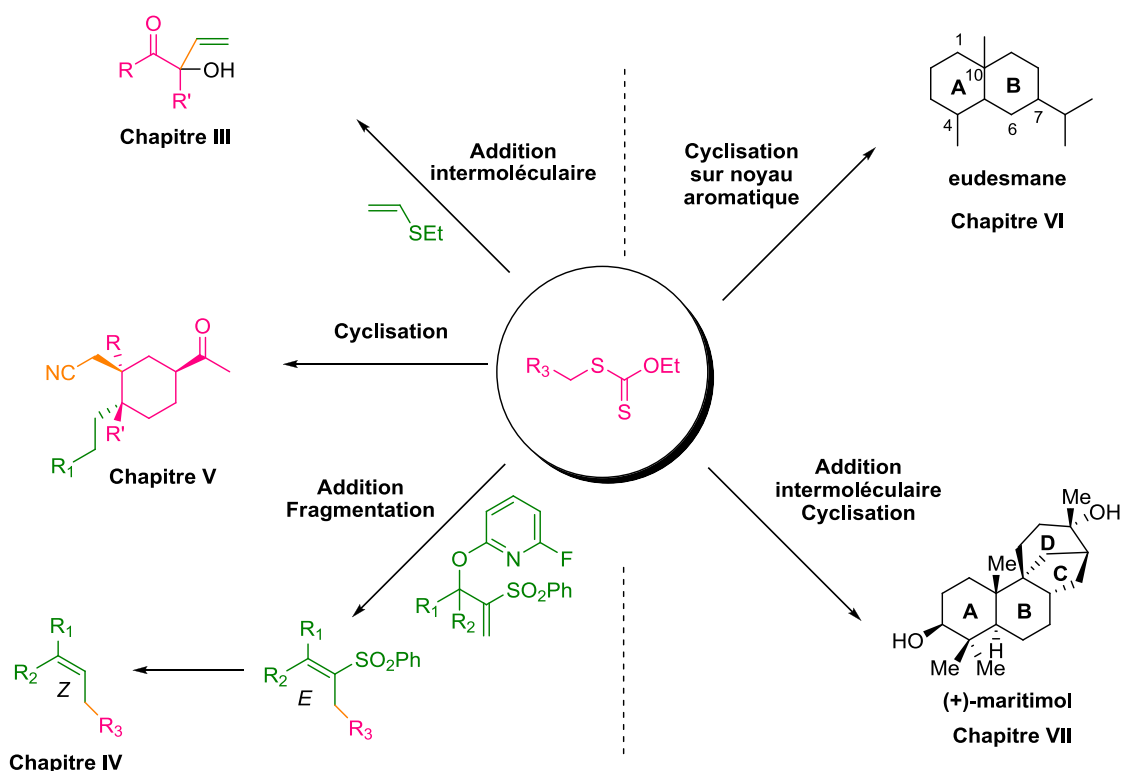
³⁴¹ Phukan, P.; Bauer, M.; Maier ; M. E. *Synthesis* **2003**, 1324.

CONCLUSION GENERALE

Au sein de la chimie organique, deux grands domaines se distinguent : d'un côté la méthode, qui vient garnir l'arsenal du chimiste organicien avec de nouvelles transformations toujours plus efficaces et élégantes et, d'autre côté, la discipline de la synthèse totale qui invite les chimistes à confronter leurs méthodes à la complexité des molécules naturelles.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes tout d'abord intéressés à cette première facette de la recherche, en exploitant le fort potentiel de la chimie des xanthates. Son applicabilité à une grande variété de substrats, sa tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctions chimiques, ainsi que son mode de fonctionnement permettant des réactions réputées difficiles ont été à l'honneur dans ces travaux.

Notons en outre que l'ensemble des transformations radicalaires connues avec la chimie des xanthates (**Chapitre II**) a été utilisé pour mettre au point ces nouvelles méthodes ou pour tenter de réaliser la synthèse de produits naturels.



- Dans un premier temps, l'addition intermoléculaire d'une oléfine non activée a permis d'installer le motif α -céto carbinol vinylique, difficile d'accès (**Chapitre III**).
- Par la suite, une nouvelle voie de synthèse des sulfones vinyliques de géométrie (*E*) a été mise au point, offrant ainsi la possibilité d'accéder à des oléfines de configuration parfaitement contrôlée, très souvent rencontrées dans les produits naturels (**Chapitre IV**).
- La fonctionnalisation stéréosélective de systèmes cycliques, rapportée dans le **chapitre V** répond également à d'importantes problématiques de synthèse puisqu'elle fournit un accès rapide à des structures complexes et chirales. Elle constitue en particulier un point d'entrée vers la synthèse des sesquiterpènes de type eudesmane.

Le lien entre la méthode et la synthèse totale a pu être effectuée sur la fin de ces travaux de thèse où nous avons utilisé la chimie des xanthates pour accéder aux squelettes de différents types de produits naturels tels que:

- le système *trans*-décaline des eudesmanes (**Chapitre VI**).
- le système bicyclo[3,2,1]octane du (+)-maritamol (**Chapitre VII**).

La finesse et l'exigence de la synthèse totale ont également pu être abordées au travers de la synthèse du fragment C16-C30 du dolabélide C (**Chapitre VIII**).

Ce travail de thèse a apporté une contribution à la chimie des xanthates en élargissant un peu plus le champ des transformations possibles, qui mèneront, nous l'espérons, à de nouvelles découvertes plus intéressantes encore.